República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020012177-0 A2

(22) Data do Depósito: 18/12/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 24/11/2020

(54) Título: AZÓIS TRIAZÓIS DO ÁCIDO CICLO-HEXÍLICO COMO ANTAGONISTAS DE LPA

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

(30) Prioridade Unionista: 19/12/2017 US 62/607,488.

(71) Depositante(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

(72) Inventor(es): YAN SHI; PETER TAI WAH CHENG; YING WANG; JUN LI; TIANAN FANG; JAMES R. CORTE; JUN SHI; HAO ZHANG; LAWRENCE J. KENNEDY; SHIWEI TAO.

(86) Pedido PCT: PCT US2018066123 de 18/12/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/126094 de 27/06/2019

(85) Data da Fase Nacional: 17/06/2020

(57) Resumo: A invenção refere-se a compostos de Fórmula (I): Fórmula (I) ou um estereoisômero, tautômero ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que todas as variáveis são como aqui definidos. Esses compostos são inibidores de receptor de LPA seletivos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"AZÓIS TRIAZÓIS DO ÁCIDO CICLO-HEXÍLICO COMO ANTAGONISTAS DE LPA".**

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] O presente pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido de Patente Provisório U.S. No. 62/607.488, depositado em 19 de dezembro de 2017; cujo conteúdo em sua totalidade é aqui incorporado a título de referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] A presente invenção refere-se a novos compostos triazóis substituídos, composições contendo os mesmos e métodos de uso dos mesmos, por exemplo, para o tratamento de distúrbios associados com um ou mais dos receptores de ácido lisofosfatídico (LPA).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0003] Os lisofosfolipídeos são mediadores lipídicos bioativos derivados de membrana, dos quais um dos mais medicamente importantes é ácido lisofosfatídico (LPA). O LPA não é uma entidade molecular única, mas uma coleção de variantes estruturais endógenas com ácidos graxos de comprimentos e graus de saturação variados (Fujiwara e outros, *J. Biol. Chem.*, **2005**, 280, 35038-35050). A estrutura principal do LPA é derivada de fosfolipídeos à base de glicerol tal como fosfatidilcolina (PC) ou ácido fosfatídico (PA).

[0004] Os LPAs são lipídeos bioativos (lipídeos de sinalização) que regulam várias vias de sinalização celular através de ligação à mesma classe de receptores acoplados à proteína G (GPCR) do domínio de transmembrana 7 (Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, **2013**, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4 & Zhao, Y. e outros, *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol. Of Lipids,* **2013**, *1831*, 86–92). Os receptores de LPA atualmente conhecidos são chamados LPA_1, LPA_2,

LPA_3, LPA_4, LPA_5 e LPA_6 (Choi, J. W., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.,* **2010**, *50*, 157-186; Kihara, Y. e outros, *Br. J. Pharmacol*., **2014**, *171*, 3575-3594).

[0005] Os LPAs são há muito tempo conhecidos como precursores de biossíntese de fosfolipídeo em ambas as células eucarióticas e procarióticas, mas os LPAs emergiram apenas recentemente como moléculas de sinalização que são rapidamente produzidas e liberadas por células ativadas, notadamente plaquetas, para influenciar células-alvo através da ação sobre receptores de superfície celular específicos (vide, por exemplo, Moolenaar e outros, *BioEssays*, **2004**, *26*, 870-881 e van Leewen e outros, *Biochem. Soc. Trans*., **2003**, *31*, 1209-1212). Além de ser sintetizados e processados para fosfolipídeos mais complexos no retículo endoplásmico, LPAs podem ser gerados através da hidrólise de fosfolipídeos preexistentes seguindo ativação celular; por exemplo, a posição sn-2 comumente não tem um resíduo de ácido graxo devido à desacilação, deixando apenas a hidroxila sn-1 esterificada para um ácido graxo. Além disso, uma enzima-chave na produção de LPA, autotaxina (lisoPLD/NPP2), pode ser o produto de um oncogene, uma vez que muitos tipos de tumor suprarregulam autotaxina (Brindley, D., *J. Cell Biochem.* **2004**, *92*, 900-12). As concentrações de LPAs em plasma e soro humanos bem como fluido de lavagem broncoalveolar humano (BALF) foram relatadas, incluindo determinações feitas usando procedimentos LC/MS & LC/MS/MS sensíveis e específicos (Baker e outros. *Anal. Biochem.,* **2001**, *292*, 287-295; Onorato e outros, *J. Lipid Res.,* **2014**, *55*, 1784-1796).

[0006] LPA influencia uma ampla gama de respostas biológicas, variando de indução de proliferação celular, estimulação de migração celular e retração de neurito, fechamento de junção de abertura e até mesmo quimiotaxia do molde de lodo (Goetzl e outros, *Scientific World J.,* **2002**, *2,* 324-338; Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Edi-

tors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, **2013**, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4). O corpo de conhecimento sobre a biologia de LPA continua a crescer uma vez que mais e mais sistemas celulares são testados para responsividade de LPA. Por exemplo, é conhecido que, em adição a estimular crescimento e proliferação celular, LPAs promovem tensão celular e ligação de fibronectina à superfície celular, que são eventos importantes em reparo e regeneração de ferida (Moolenaar e outros, *BioEssays*, **2004**, *26*, 870-881). Recentemente, atividade antiapoptótica foi atribuída a LPA, e foi recentemente relatado que PPARγ é um receptor/alvo para LPA (Simon e outros, *J. Biol. Chem.,* **2005**, *280*, 14656-14662).

[0007] Fibrose é o resultado de um processo de cicatrização de tecido descontrolado levando a acúmulo excessivo e reabsorção insuficiente de matriz extracelular (ECM) que, por fim, resulta em falência do órgão final (Rockey, D. C. e outros, *New Engl. J. Med.,* **2015**, *372*, 1138-1149). O receptor LPA_1 foi relatado ser superexpresso em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (IPF). Camundongos com inativação do receptor LPA_1 foram protegidos de fibrose pulmonar induzida por bleomicina (Tager e outros, *Nature Med.*, **2008**, *14*, 45-54). O antagonista de LPA_1 BMS-986020 foi mostrado reduzir significantemente a taxa de declínio de FVC (capacidade vital forçada) em um teste clínico de 26 semanas em pacientes IPF (Palmer e outros, *Chest*, **2018**, *154*, 1061-1069). Inibidores de via de LPA (por exemplo, um antagonista de LPA_1) foram mostrados ser agentes antifibróticos quimiopreventivos no tratamento de carcinoma hepatocelular em um modelo de rato (Nakagawa e outros, *Cancer Cell*, 2016, 30, 879-890).

[0008] Portanto, antagonização do receptor LPA_1 pode ser útil para o tratamento de fibrose tais como fibrose pulmonar, fibrose hepática, fibrose renal, fibrose arterial e esclerose sistêmica e, portanto, as doenças que resultam de fibrose (fibrose pulmonar-Fibrose Pulmonar

Idiopática [IPF], fibrose hepática-Esteatoepatite Não alcoólica [NASH], fibrose renal-nefropatia diabética, esclerose sistêmica-escleroderma, etc.).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0009] A presente invenção provê novos compostos triazóis substituídos incluindo estereoisômeros, tautômeros e sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, que são úteis como antagonistas contra um ou mais dos receptores de ácido lisofosfatídico (LPA), especialmente o receptor LPA_1.

[0010] A presente invenção também provê processos e intermediários para produção dos compostos da presente invenção.

[0011] A presente invenção também provê composições farmacêuticas compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e pelo menos um dos compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0012] Os compostos da invenção podem ser usados no tratamento de condições em que LPA desempenha um papel.

[0013] Os compostos da presente invenção podem ser usados em terapia.

[0014] Os compostos da presente invenção podem ser usados para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição em que inibição da atividade fisiológica de LPA é útil, tais como doenças em que um receptor de LPA participa, está envolvido na etiologia ou patologia da doença ou está de outro modo associado com pelo menos um sintoma da doença.

[0015] Em um outro aspecto, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de fibrose de órgãos (fígado, rim, pulmão, coração e similar bem como a pele), doenças hepáticas (hepatite aguda, hepatite crônica, fibrose hepática, cirrose hepática, hipertensão portal,

falência regenerativa, esteatoepatite não alcoólica (NASH), hipofunção hepática, distúrbio de fluxo sanguíneo hepático e similar), doença proliferativa celular [câncer (tumor sólido, metástase de tumor sólido, fibroma vascular, mieloma, mieloma múltiplo, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia linfocítica crônica (CLL) e similar) e metástase invasiva de célula cancerosa e similar], doença inflamatória (psoríase, nefropatia, pneumonia e similar), doença do trato gastrintestinal (síndrome do intestino irritável (IBS), doença inflamatória do intestino (IBD), secreção pancreática anormal e similar), doença renal, doença associada ao trato urinário (hiperplasia prostática benigna ou sintomas associados com doença neuropática da bexiga, tumor do cordão espinhal, hérnia de disco intervertebral, estenose do canal espinhal, sintomas derivados do diabetes, doença do trato urinário inferior (obstrução de trato urinário inferior e similar), doença inflamatória de trato urinário inferior, disúria, urinação frequente e similar), doença do pâncreas, doença associada à angiogênese anormal (obstrução arterial e similar), escleroderma, doença associada ao cérebro (infarto cerebral, hemorragia cerebral e similar), dor neuropática, neuropatia periférica e similar, doença ocular (degeneração macular relacionada à idade (AMD), retinopatia diabética, vitreorretinopatia proliferativa (PVR), penfigoide cicatricial, cicatrização de cirurgia filtrante de glaucoma e similar).

[0016] Em um outro aspecto, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de doenças, distúrbios ou condições em que ativação de pelo menos um receptor de LPA pelo LPA contribui para a sintomatologia ou progressão da doença, distúrbio ou condição. Essas doenças, distúrbios ou condições podem ter origem a partir de uma ou mais de uma etiologia genética, iatrogênica, imunológica, infecciosa, metabólica, oncológica, tóxica, cirúrgica e/ou traumática.

[0017] Em um outro aspecto, a presente invenção refere-se a um

método de tratamento de fibrose renal, fibrose pulmonar, fibrose hepática, fibrose arterial e esclerose sistêmica compreendendo administrar a um paciente com necessidade de tal tratamento um composto da presente invenção como acima descrito.

[0018] Em um aspecto, a presente invenção provê métodos, compostos, composições farmacêuticas e medicamentos descritos aqui que compreendem antagonistas de receptores de LPA, especialmente antagonistas de LPA_1.

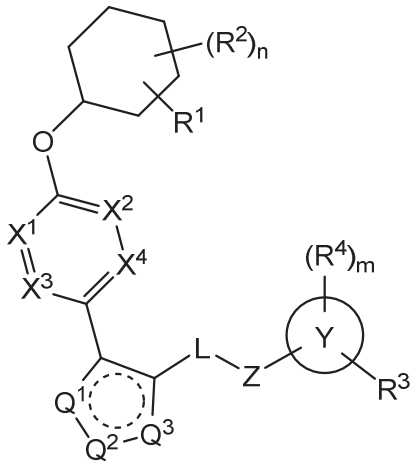
[0019] Os compostos da invenção podem ser usados sozinhos, em combinação com outros compostos da presente invenção ou em combinação com um ou mais, preferivelmente um a dois, outro(s) agente(s).

[0020] Esses e outros elementos da invenção serão mostrados em forma expandida conforme a descrição continua.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

I. COMPOSTOS DA INVENÇÃO

[0021] Em um aspecto, a presente invenção provê, *inter alia*, compostos de Fórmula (I):



(I),

ou um estereoisômero, tautômero ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

X^1, X^2, X^3 e X^4 são cada um independentemente CR^5 ou N; contanto que não mais do que dois de X^1, X^2, X^3 ou X^4 sejam N;

um de Q^1, Q^2 e Q^3 é NR^6, e os outros dois são N; e o círculo pontilhado significa ligações opcionais formando um anel aromático;

L é uma ligação covalente ou C_{1-4} alquileno substituído com 0 a 4 R^7;

Z é CHR^{8a}, NR^{8b} ou O;

o anel Y é uma porção azol ou heterociclila de 5 membros que contém um átomo de nitrogênio (como parte do anel) e pelo menos um outro heteroátomo (como parte do anel) selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre; e o termo "azol" se refere a uma heteroarila de 5 membros contendo um átomo de nitrogênio (como parte do anel) e pelo menos um outro heteroátomo (como parte do anel) selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^1 é $(-CH_2)_aR^9$;

a é um número inteiro de 0 ou 1;

R^2 é cada um independentemente halo, ciano, hidroxila, amino, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, alquilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcóxi, alcoxialquila, haloalcoxialquila ou haloalcóxi;

n é um número inteiro de 0, 1 ou 2;

R^3 é halo, ciano, hidroxila, amino, oxo, $-OR^a$, $-SR^a$, =S, $-NR^cR^c$, =NH, =N-OH, $=NR^a$, $=N-OR^a$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NHR^b$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$, $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila deuterada (totalmente ou parcialmente deuterada), C_{2-6} alquenila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} heteroalquila, arila de 6 a 10 membros, arilalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, heteroarilalquila, carbociclila de 3 a 8 membros substituída com 0 a 1 $=CH_2$, carbociclilalquila, heterociclila de 4 a 8 membros ou heterociclilalquila; em que as alquila, heteroalqui-

la, arila, heteroarila, carbociclila, heterociclila e R^a, sozinhas ou como parte de um outro grupo, são cada uma independentemente substituídas com 0 a 5 R^d;

R^a é selecionado de C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila deuterada (totalmente ou parcialmente deuterada), haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, carbociclila, carbociclilalquila, heterociclila e heterociclilalquila;

R^b é cada um independentemente hidrogênio ou R^a;

R^c é cada um independentemente R^b; ou alternativamente, dois R^c, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam uma heterociclila de 4 a 7 membros;

R^d é cada um independentemente selecionado de R^a, alcóxi, haloalcóxi, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, cicloalcóxi, heterociclilóxi, haloalcóxi, alcoxialcóxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, arilamino, aralquilamino, arilóxi, aralquilóxi, heteroarilóxi, heteroarilalquilóxi, alquiltio, halo, ciano, hidroxila, amino, oxo, $-OR^a$, $-SR^a$, =S, $-NR^cR^c$, =NH, =N-OH, $=NR^a$, $=N-OR^a$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NHR^b$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ e $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$; ou alternativamente um ou dois de R^d na alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, carbociclila ou heterociclila, tomados junto com os átomos aos quais o R^d está ligado, formam uma porção cíclica ou em ponte;

R^4 é cada um independentemente halo, hidroxila, amino, ciano, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^{12a}R^{12b}$, $C(O)OR^{12a}$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-6} alcoxialquila, C_{1-4} alcóxi, oxo (=O) ou imino (=NH); ou alternativamente R^3 e R^4, tomados junto com os átomos aos quais eles es-

tão ligados, formam uma porção cíclica (carbociclila ou heterociclila);

m é um número inteiro de 0, 1 ou 2;

R^5 é hidrogênio, halo, ciano, hidroxila, amino, C_{1-6} alquila, alquilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, alcóxi ou haloalcóxi;

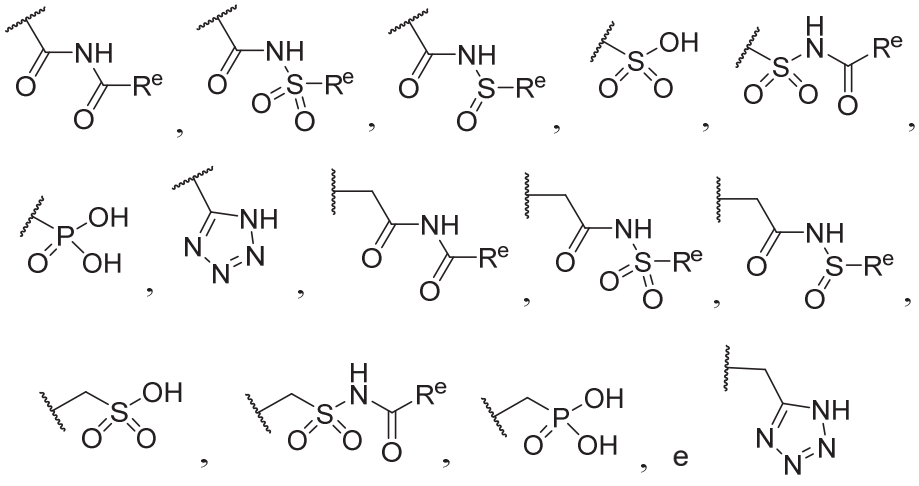
R^6 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, alquilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, alcóxi ou haloalcóxi;

R^7 é halo, oxo, ciano, hidroxila, amino, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, alquilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, alcóxi ou haloalcóxi;

R^{8a} é hidrogênio, halo, ciano ou C_{1-4} alquila;

R^{8b} é hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

R^9 é selecionado de –CN, $–C(O)OR^{10}$, $–C(O)NR^{11a}R^{11b}$,



;

R^e é C_{1-6} alquila, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila ou haloalcoxialquila;

R^{10} é hidrogênio ou C_{1-10} alquila;

R^{11a} e R^{11b} são cada um independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, alquilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, alcóxi ou haloalcóxi;

R^{12a} é C_{1-4} alquila; e

R^{12b} é hidrogênio ou C_{1-4} alquila.

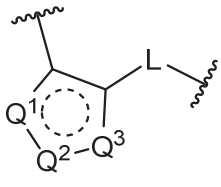
[0022] Em uma modalidade de Fórmula (I), R^3 é halo, ciano, hidroxila, amino, oxo, $-OR^a$, $-SR^a$, =S, $-NR^cR^c$, =NH, =N-OH, $=NR^a$, $=N-OR^a$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^a$,

$-S(O)_2NHR^b$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$, $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila deuterada (totalmente ou parcialmente deuterada), C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} heteroalquila, arila de 6 a 10 membros, arilalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, heteroarilalquila, carbociclila de 3 a 8 membros, carbociclilalquila, heterociclila de 4 a 8 membros ou heterociclilalquila; em que as alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, carbociclila, heterociclila e R^a, sozinhas ou como parte de um outro grupo, são cada uma independentemente substituídas com 0 a 5 R^d.

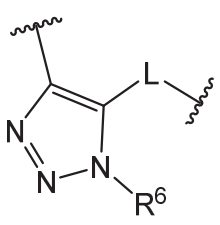
[0023] Em uma modalidade de Fórmula (I), X^2 é CR^5, em que R^5 é hidrogênio ou C_{1-4} alquila (por exemplo, metila).

[0024] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (I), R^6 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila.

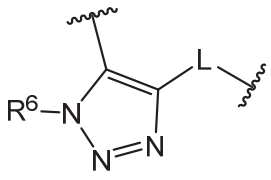
[0025] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (I), a porção



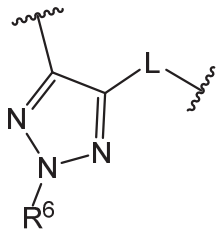
é



,



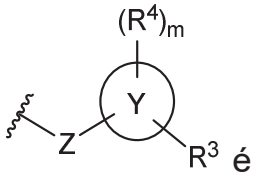
ou



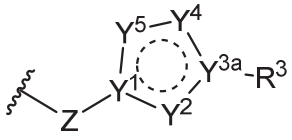
.

[0026] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula

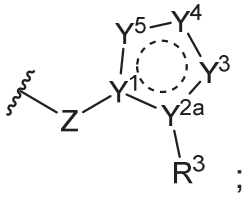
(I), a porção



é



ou



;

Y^1, Y^{2a} e Y^{3a} são cada um independentemente selecionado de C ou N; e o círculo pontilhado denota ligações opcionais; em que o anel de 5 membros formado por (Y^1, Y^2, Y^{3a}, Y^4 e Y^5) ou (Y^1, Y^{2a}, Y^3, Y^4 e Y^5) pode ser ou aromático ou não aromático;

Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5 são, cada um independentemente, selecionados de C, CR^{4a}, N, NR^{4b}, S ou O; contanto que (1) pelo menos um de (Y^1, Y^2, Y^{3a}, Y^4 e Y^5) ou pelo menos um de (Y^1, Y^{2a}, Y^3, Y^4 e Y^5) seja N ou NR^{4b} e (2) pelo menos um de (Y^1, Y^2, Y^{3a}, Y^4 e Y^5) ou pelo menos um de (Y^1, Y^{2a}, Y^3, Y^4 e Y^5) seja C ou CR^{4a};

R^{4a} é cada um independentemente hidrogênio, halo, oxo, imino, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-6} alcoxialquila, C_{1-4} alcóxi; e

R^{4b} é cada um independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila.

[0027] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (I),

R^3 é halo, ciano, hidroxila, amino, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, arila de 6 a 10 membros, arilalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, heteroarilalquila, carbociclila de 3 a 8 membros, carbociclilalquila, heterociclila de 4 a 8 membros ou heterociclilalquila; em que a alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, carbociclila, heterociclila e R^a, sozinhas ou como parte de um outro grupo, são cada uma independentemente substituídas com 0 a 5 R^d,

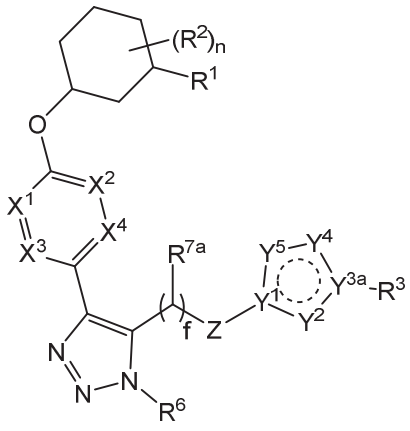
R^a é selecionado de C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila deuterada, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, carbociclila, carbociclilalquila, heterociclila e heterociclilalquila;

R^b é cada um independentemente hidrogênio ou R^a;

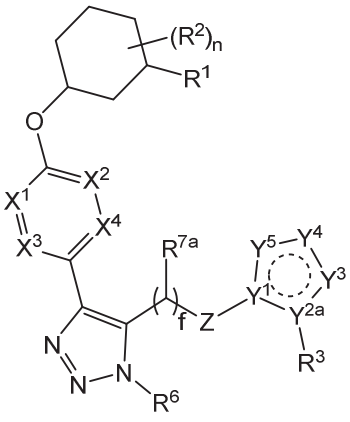
R^c é cada um independentemente R^b; ou alternativamente, dois R^c, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam uma heterociclila de 4 a 7 membros;

R^d é cada um independentemente selecionado de R^a, alcóxi, haloalcóxi, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, cicloalcóxi, heterociclilóxi, haloalcóxi, alcoxialcóxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, arilamino, aralquilamino, arilóxi, aralquilóxi, heteroarilóxi, heteroarilalquilóxi, alquiltio, halo, ciano, hidroxila, amino, oxo, -OR^a, -SR^a e -NR^cR^c; ou alternativamente um ou dois R^d na alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, carbociclila ou heterociclila, tomados junto com os átomos aos quais o R^d está ligado, formam uma porção cíclica ou em ponte.

[0028] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (I), o composto é representado pela Fórmula (IIa) ou (IIb):



(IIa) ou



(IIb),

Y^1, Y^{2a} e Y^{3a} são cada um independentemente selecionado de C ou N;

Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5 são, cada um independentemente, selecionados de C, CR^{4a}, N, NR^{4b}, S ou O; contanto que pelo menos um de

(Y^1, Y^2, Y^{3a}, Y^4 e Y^5) ou pelo menos um de (Y^1, Y^{2a}, Y^3, Y^4 e Y^5) seja N ou NR^{4b}; e o círculo pontilhado denota ligações opcionais; em que o anel de 5 membros formado por (Y^1, Y^2, Y^{3a}, Y^4 e Y^5) ou (Y^1, Y^{2a}, Y^3, Y^4 e Y^5) pode ser ou aromático ou não aromático;

R^{4a} é cada um independentemente hidrogênio, halo, hidroxila, ciano, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NR^{12a}R^{12b}$, $C(O)OR^{12a}$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-6} alcoxialquila, C_{1-4} alcóxi, oxo ou imino; ou alternativamente, R^3 e R^{4a}, tomados junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam uma porção cíclica (ou carbociclila ou heterociclila);

R^{12a} é C_{1-4} alquila;

R^{12b} é hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

R^{4b} é cada um independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

R^{7a} é cada um independentemente hidrogênio, halo, ciano, hidroxila, amino, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, alquilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, alcóxi ou haloalcóxi;

f é um número inteiro de 0, 1 ou 2;

Z é CH_2 ou NR^{8b}; contanto que quando Z for NR^{8b}, Y^1 seja C;

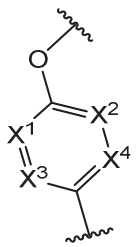
n é 0 ou 1;

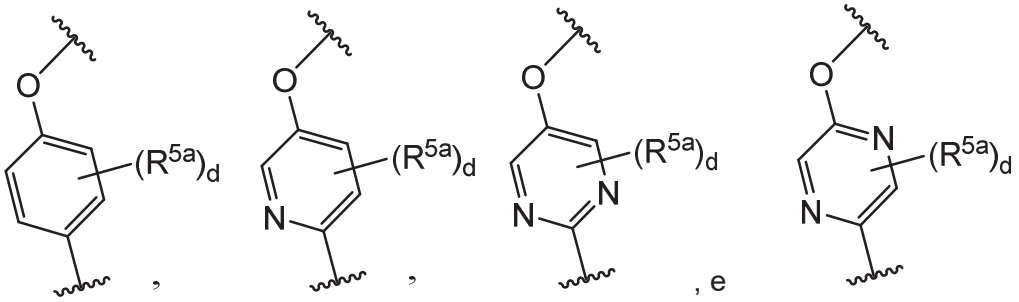
R^6 é C_{1-4} alquila; e

R^1, R^2, n, R^3, R^6, R^{8b}, X^1, X^2, X^3 e X^4 são iguais como acima definido.

[0029] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIa) ou (IIb), X^3 é N.

[0030] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIa) ou (IIb),

a porção  é selecionada de

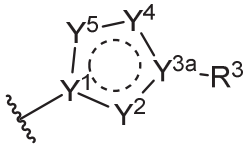


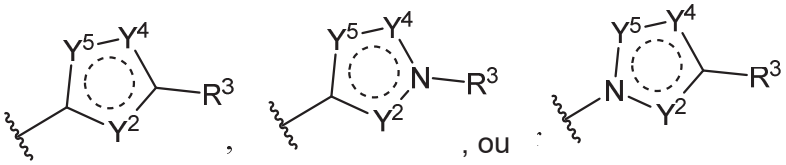
;

R^{5a} é cada um independentemente halo, ciano, hidroxila, amino, C_{1-6} alquila, alquilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, alcóxi ou haloalcóxi; e

d é um número inteiro de 0, 1 ou 2,

[0031] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIa) ou (IIb),

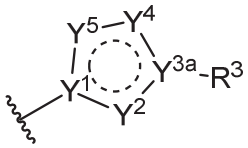
a  porção é

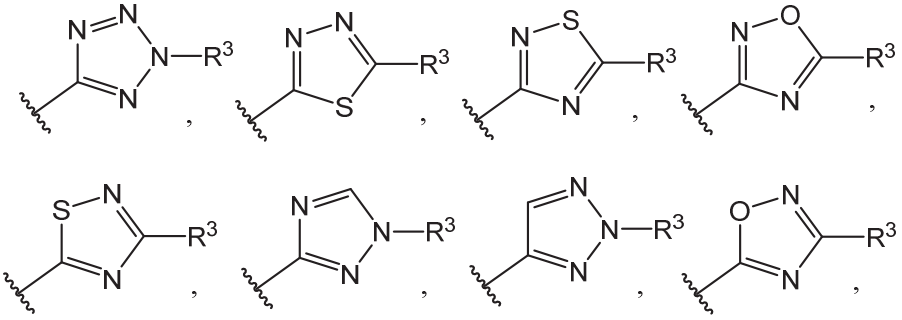


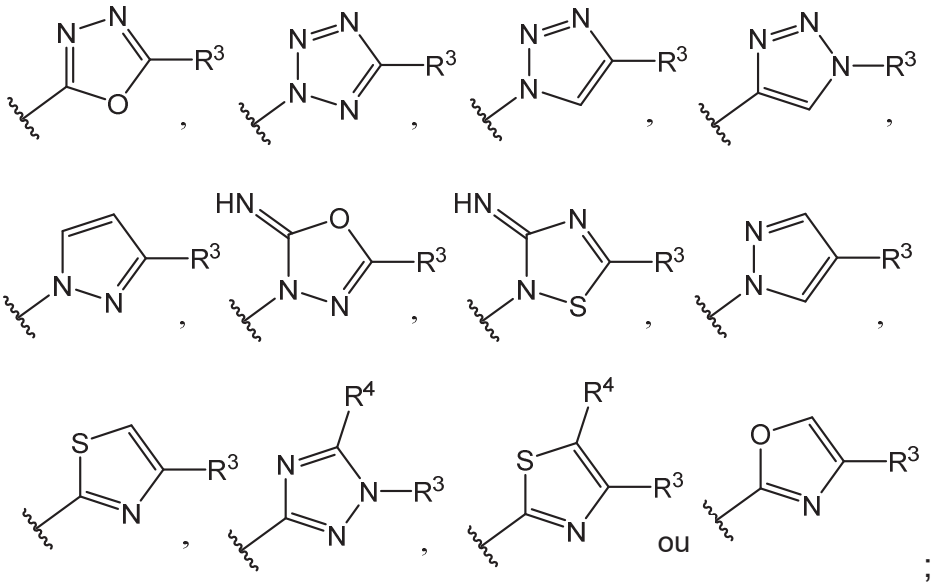
; e

Y^2, Y^4 e Y^5 são cada um independentemente C, CR^{4a}, N, O ou S.

[0032] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIa) ou (IIb),

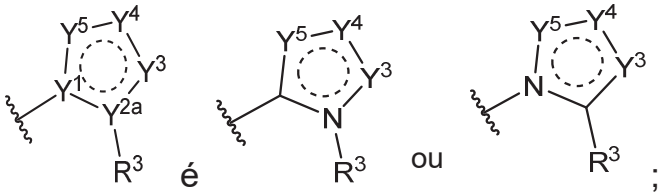
a porção  é





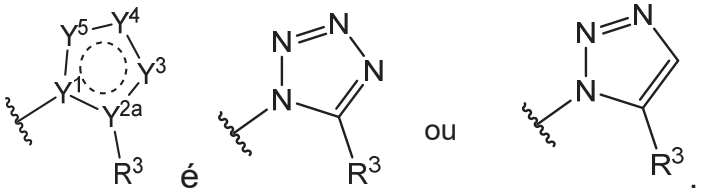
R^4 é metila, Cl ou F.

[0033] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIa) ou (IIb),

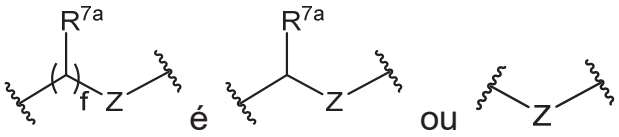
a porção  ; e

Y^3, Y^4 e Y^5 são cada um independentemente C, N, O ou S.

[0034] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIa) ou (IIb),

a porção  .

[0035] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIa) ou (IIb),

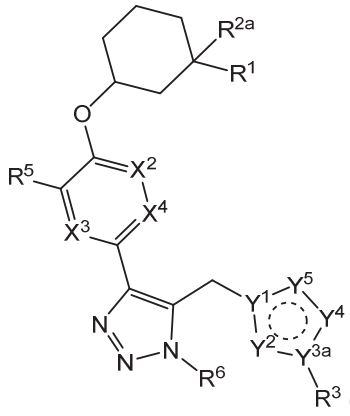
a porção  .

[0036] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIa) ou (IIb), R^{7a} é hidrogênio.

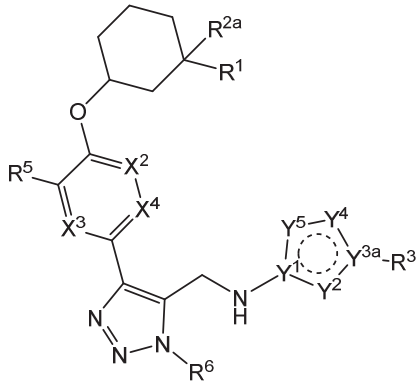
[0037] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIa) ou (IIb), R^1 é CO_2H.

[0038] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIa) ou (IIb), R^2 é hidrogênio.

[0039] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIa) ou (IIb), o composto é representado pela Fórmula (IIIa) ou (IIIb):



(IIIa) ou



(IIIb),

Y^1 e Y^{3a} são, cada um independentemente, selecionados de C ou N;

Y^2, Y^4 e Y^5 são, cada um independentemente, selecionados de C, CR^{4a}, N, S ou O; contanto que pelo menos um de Y^1, Y^2, Y^{3a}, Y^4 e Y^5 seja N ou NR^{4b}; e o círculo pontilhado significa ligações opcionais formando um anel aromático;

R^{2a} é hidrogênio, cloro, flúor ou C_{1-4} alquila;

R^{4a} é cada um independentemente hidrogênio, halo, hidroxila, ciano, $-C(O)NH_2$, -C(O)NHR, C(O)OR, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-6} alcoxialquila ou C_{1-4} alcóxi;

R^{4b} é cada um independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

R^5 é hidrogênio ou C_{1-4} alquila; e

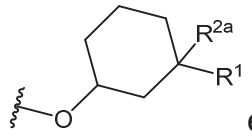
R^6 é C_{1-4} alquila (por exemplo, metila); e

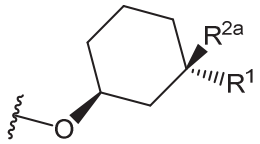
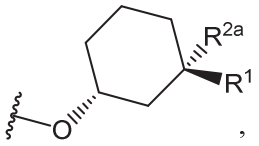
R^1, R^3, X^2, X^3 e X^4 são iguais como acima definido.

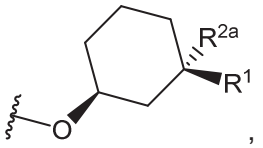
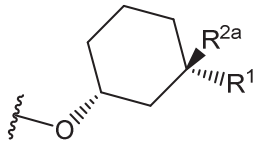
[0040] Em uma modalidade de Fórmula (IIIa) ou (IIIb), dois R^d, quando ligados a uma cicloalquila ou heterocicloalquila, tomados junto

com os átomos aos quais eles estão ligados, formam uma porção em ponte.

[0041] Em uma outra modalidade de Fórmula (IIIa) ou (IIIb), R^3 e R^{4a}, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam uma porção monocíclica ou bicíclica. Em uma modalidade, a porção bicíclica é heterociclila.

[0042] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIIa) ou (IIIb), a porção  é selecionada de

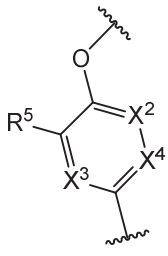
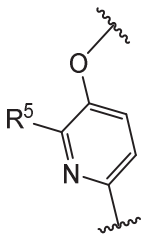
 ,  ,

 , e  ;

em que cunhas representam ligações em direção ao observador e linhas pontilhadas representam ligações distantes do observador.

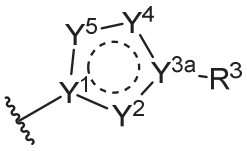
[0043] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIIa) ou (IIIb), R^1 é CO_2H.

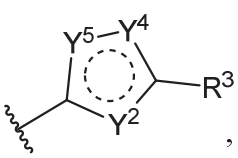
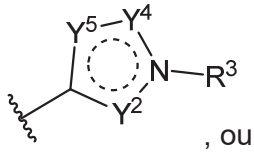
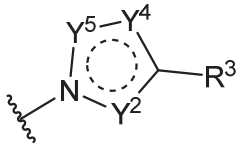
[0044] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIIa) ou (IIIb),

a porção  é  ; e

R^5 é hidrogênio, metila ou etila.

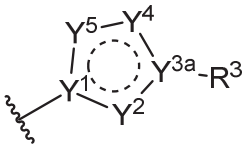
[0045] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIIa) ou (IIIb),

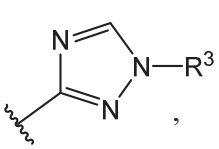
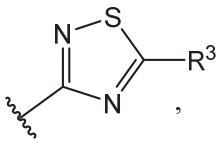
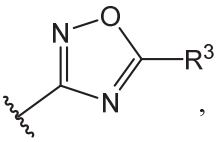
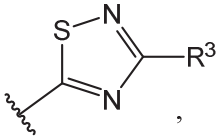
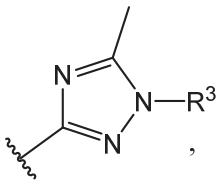
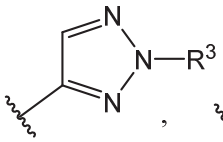
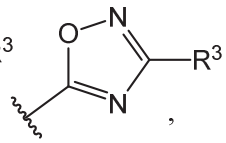
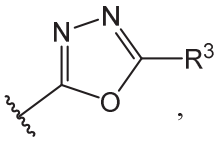
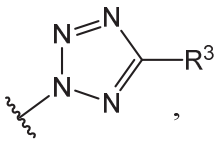
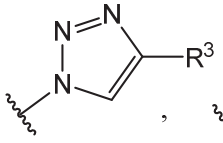
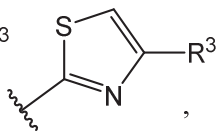
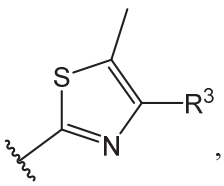
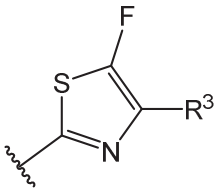
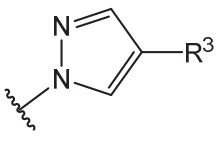
a porção  é

 ,  , ou  ; e

Y^2, Y^4 e Y^5 são cada um independentemente C, N, O ou S.

[0046] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIIa) ou (IIIb),

a porção  é

 ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  , ou  .

[0047] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIIa) ou (IIIb),

R^3 é halo, ciano, hidroxila, amino, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila deuterada, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} heteroalquila, arila de 6 a 10 membros, arilalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, heteroarilalquila, carbociclila de 3 a 8 membros, carbociclilalquila, heterociclila de 4 a 8

membros ou heterociclilalquila; em que as alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, carbociclila, heterociclila e R^a, sozinhas ou como parte de um outro grupo, são cada uma independentemente substituídas com 0 a 5 R^d;

R^a é selecionado de C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila deuterada, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, carbociclila, carbociclilalquila, heterociclila e heterociclilalquila;

R^b é cada um independentemente hidrogênio ou R^a;

R^c é cada um independentemente R^b; ou alternativamente, dois R^c, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam uma heterociclila de 4 a 7 membros;

R^d é cada um independentemente selecionado de R^a, alcóxi, haloalcóxi, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, cicloalcóxi, heterociclilóxi, haloalcóxi, alcoxialcóxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, arilamino, aralquilamino, arilóxi, aralquilóxi, heteroarilóxi, heteroarilalquilóxi, alquiltio, halo, ciano, hidroxila, amino, oxo, -OR^a, -SR^a e -NR^cR^c; ou alternativamente um ou dois R^d na alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, carbociclila ou heterociclila, tomados junto com os átomos aos quais o R^d está ligado, formam uma porção cíclica ou em ponte.

[0048] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIIa) ou (IIIb), R^3 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcóxi deuterado, C_{1-6} haloalcóxi, -S-(C_{1-6} alquila), C_{3-6} cicloalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, fenila, (uma heteroarila de 5 ou 6 membros contendo 1 a 3 heteroátomos cada um dos quais é independentemente selecionado de N, O e S), -(C_{1-3} alquileno)-(C_{3-6} cicloalquila), -(C_{1-3} alquileno)-(fenila), -(C_{1-3} alquileno)-(heterociclila de 4 a 6 membros), -O-(C_{3-6} cicloalquila), -O-(heterociclila de 4 a 6 membros), -O-fenila, -O-(heteroarila de 5 ou 6 membros contendo 1 a 3 heteroátomos cada um

dos quais é independentemente selecionado de N, O e S), -O-(C_{1-3} alquileno)-(fenila), -O-(C_{1-3} alquileno)-(C_{3-6} cicloalquila), -NH-(C_{1-3} alquileno)-(fenila), -NH-(C_{1-6} alquila), -NH-(C_{1-6} haloalquila), -NH-fenila, -NH-(C_{3-6} cicloalquila), -NH-(C_{1-3} alquileno)-(C_{3-6} cicloalquila) e -N(C_{1-6} alquila)$_2$; e a alquila, o alquileno, a cicloalquila, a fenila, a heterociclila e a heteroarila, sozinhos ou como parte de um outro grupo, são cada um independentemente substituídos com 0 a 3 R^d; R^d é halo, ciano, hidroxila, amino, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{3-6} cicloalquila ou heterociclila de 4 a 6 membros; R^{4a} é hidrogênio, flúor, cloro, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-6} alcoxialquila ou C_{1-4} alcóxi; e R^{4b} é hidrogênio.

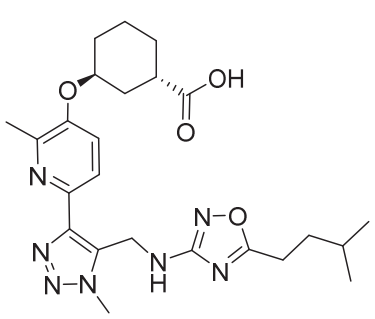
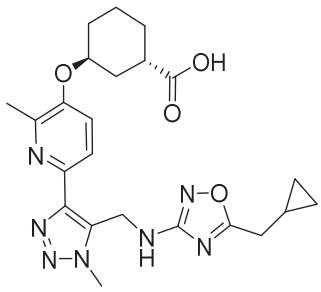
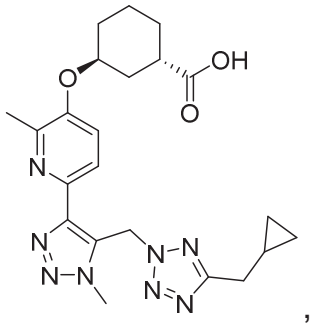
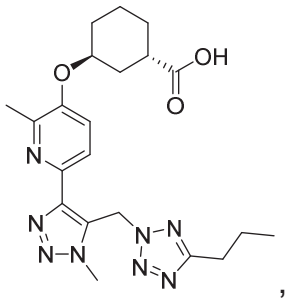
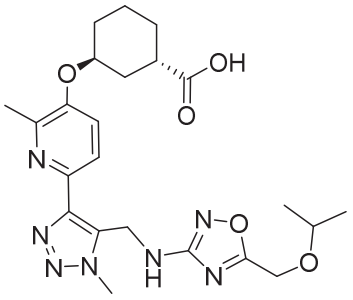
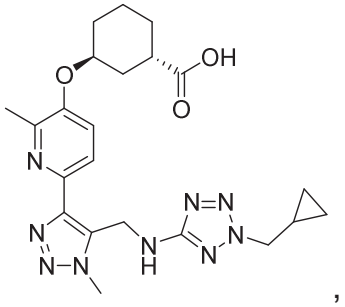
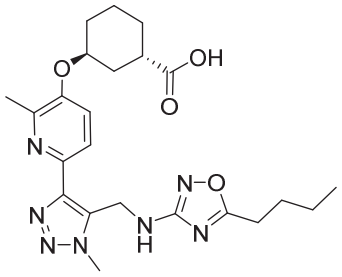
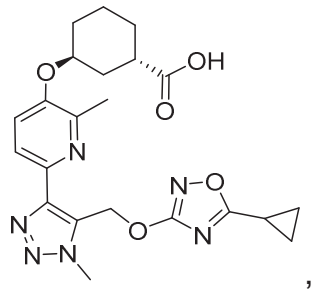
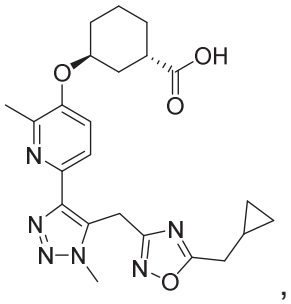
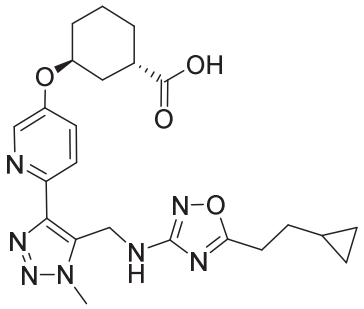
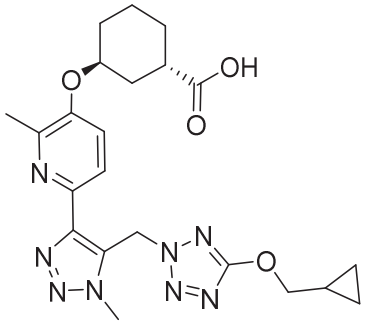
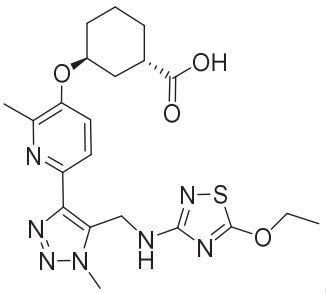
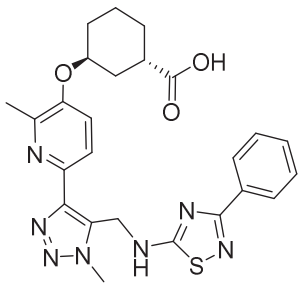
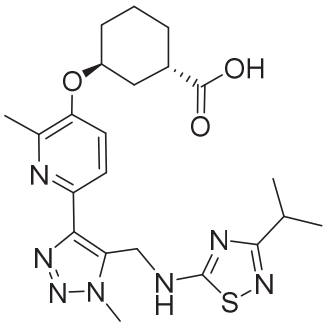
[0049] Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IIIa) ou (IIIb), R^3 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcóxi deuterado, C_{1-6} haloalcóxi, -S-(C_{1-6} alquila), C_{3-6} cicloalquila, fenila, piridila, -(C_{1-3} alquileno)-(C_{3-6} cicloalquila), -(C_{1-3} alquileno)-(fenila), -O-(C_{3-6} cicloalquila), -O-fenila, -NH-(C_{1-3} alquileno)-(fenila), -NH-(C_{1-6} alquila), -N(C_{1-6} alquila)$_2$; e a alquila, o alquileno, a cicloalquila, a fenila e a piridila, sozinhos ou como parte de um outro grupo, são cada um independentemente substituídos com 0 a 3 R^d.

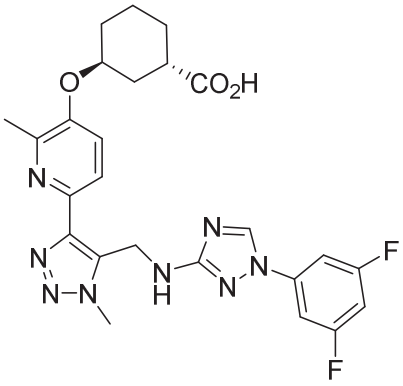
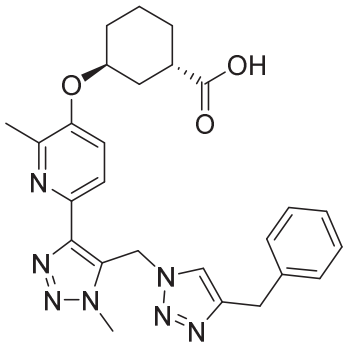
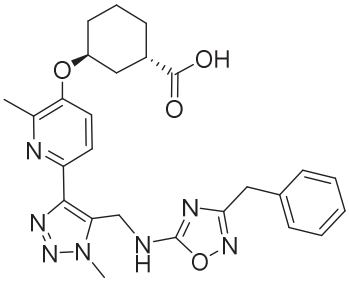
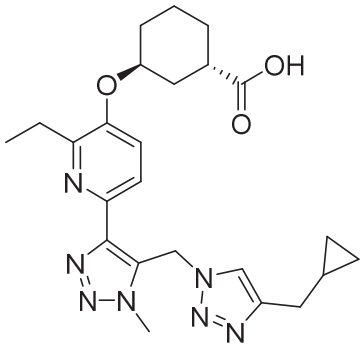
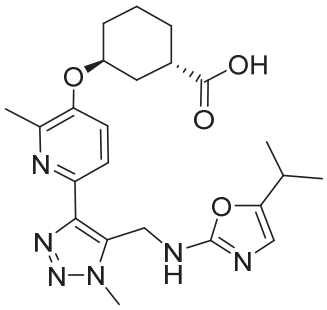
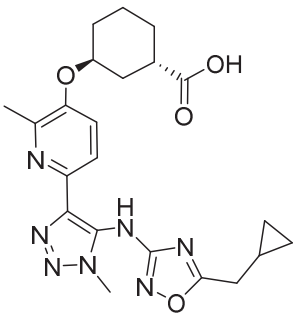
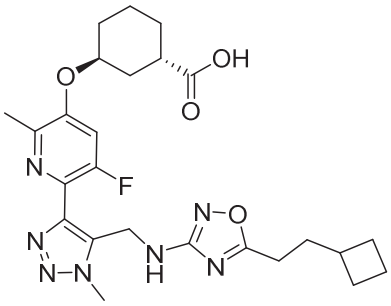
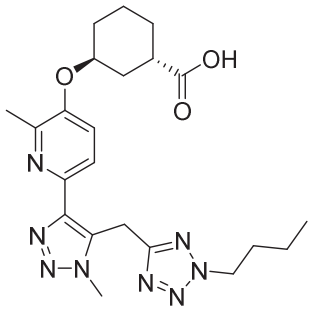
[0050] Em uma modalidade da presente invenção, o composto é selecionado de qualquer um dos Exemplos como descrito no relatório, ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0051] Em uma outra modalidade da presente invenção, o composto é selecionado dos Exemplos 1 a 412 como descrito no relatório, ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0052] Em uma outra modalidade da presente invenção, o composto é selecionado dos Exemplos 1 a 114 como descrito no relatório, ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

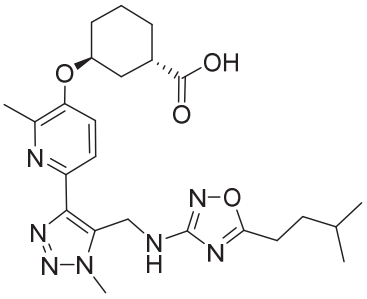
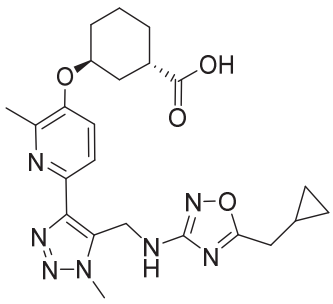
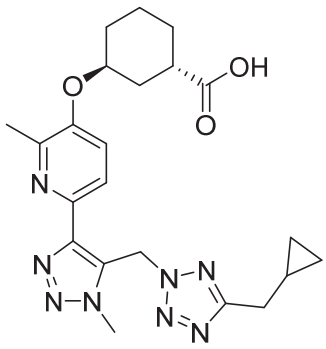
[0053] Em uma modalidade da presente invenção, o composto é selecionado de:

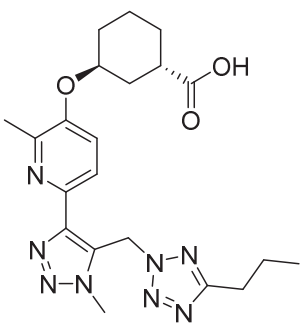
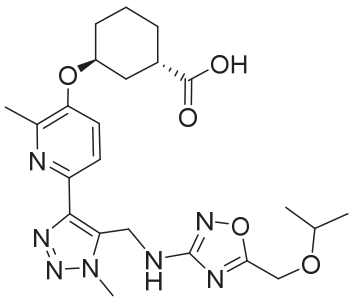
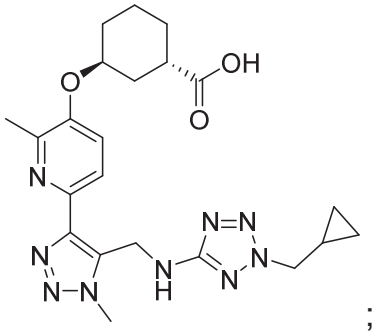

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

e

;

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

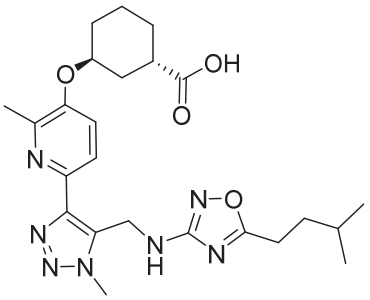
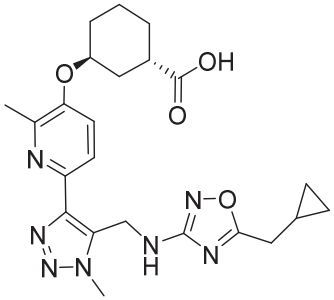
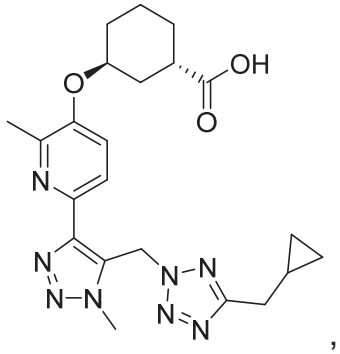
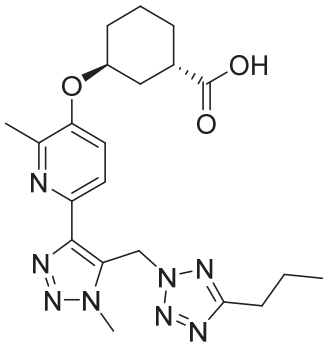
[0054] Em uma outra modalidade da presente invenção, o composto é selecionado de:


,

,

,


,

e

;

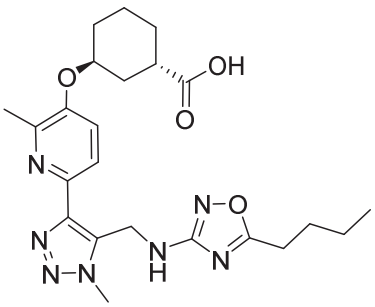
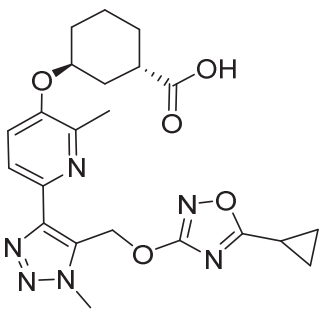
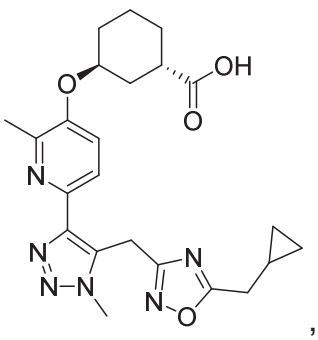
ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

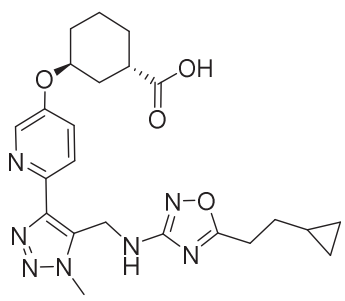
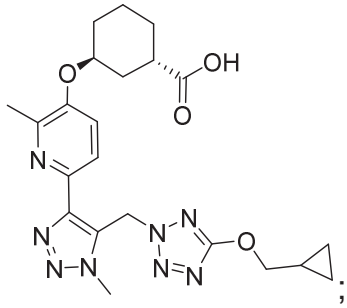
[0055] Em uma outra modalidade da presente invenção, o composto é selecionado de:


,

,

,

e
;

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

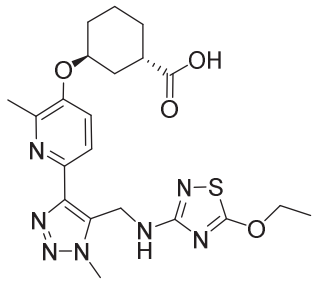
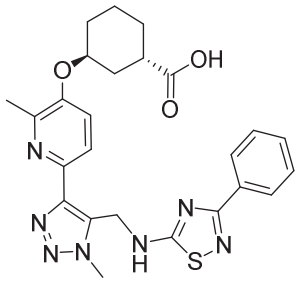
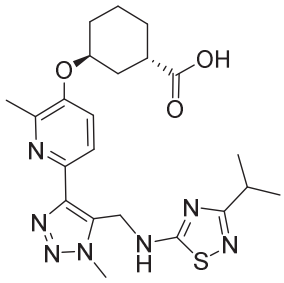
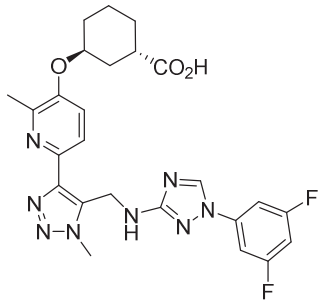
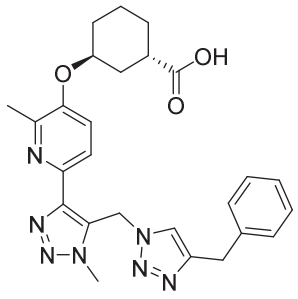
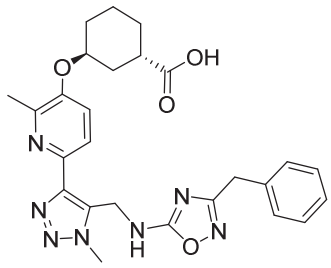
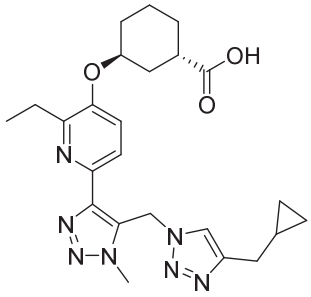
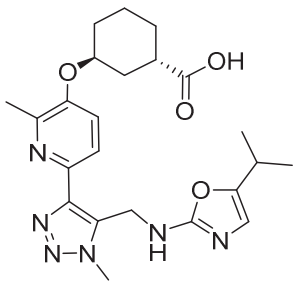
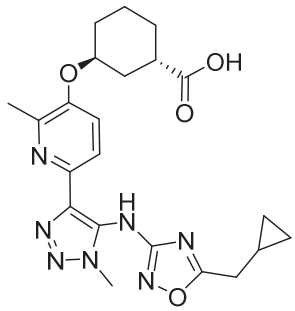
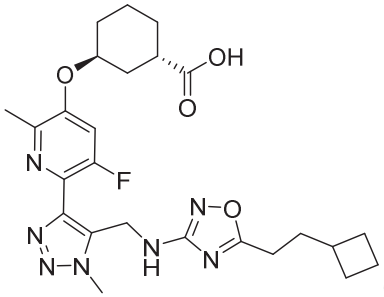
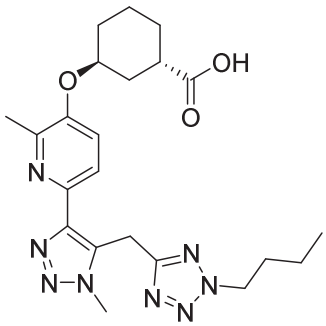
[0056] Em uma outra modalidade da presente invenção, o composto é selecionado de:


,

,

,


e

;

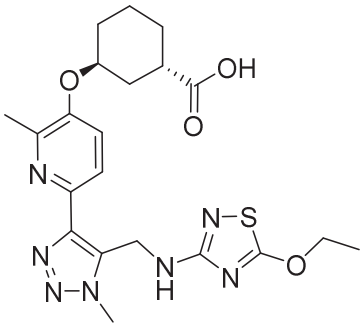
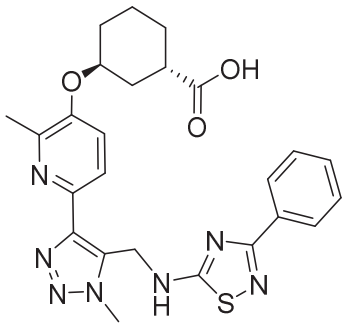
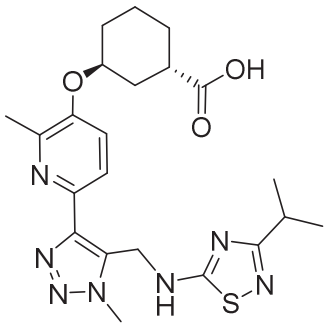
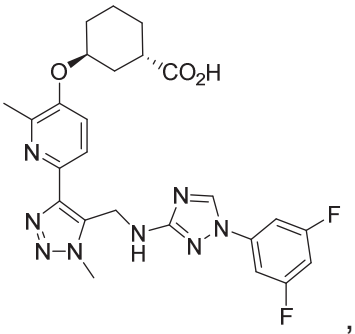
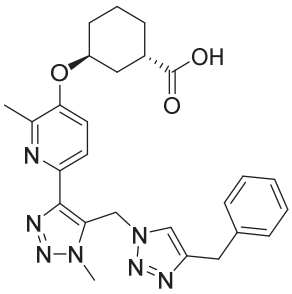
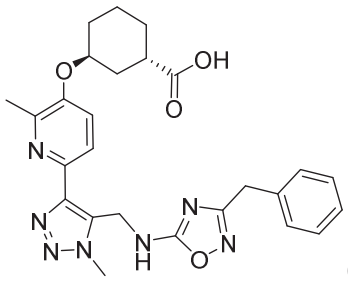
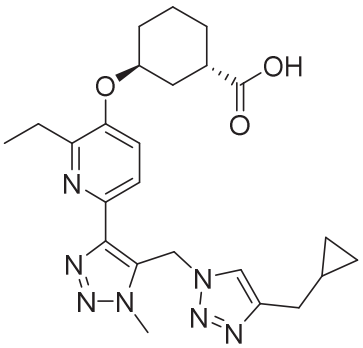
ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0057] Em uma outra modalidade da presente invenção, o composto é selecionado de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

e

;

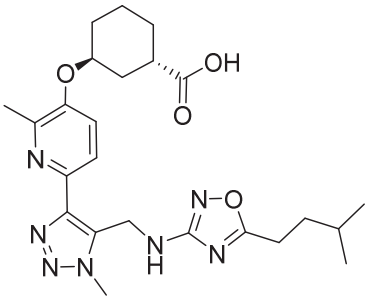
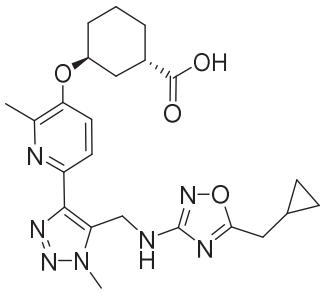
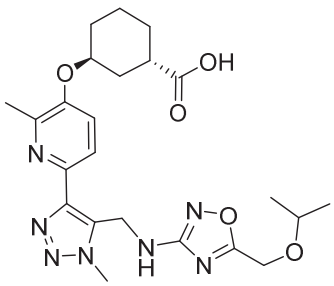
ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

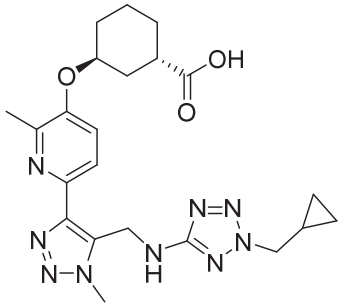
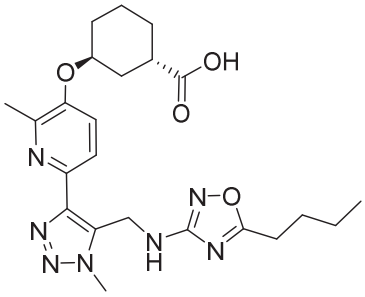
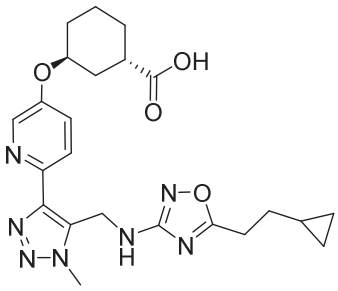
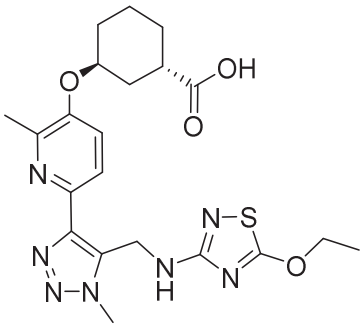
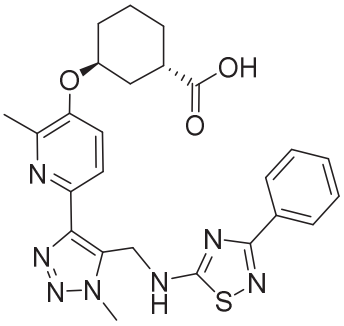
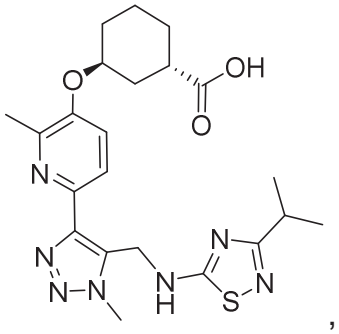
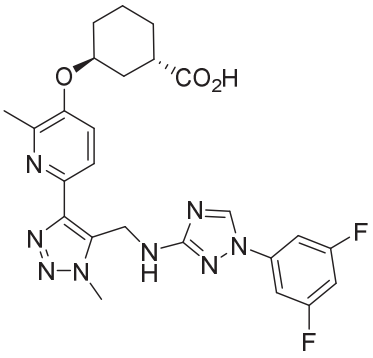
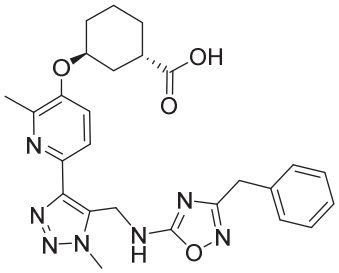
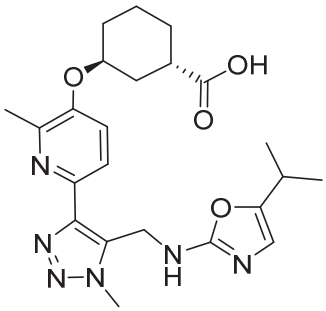
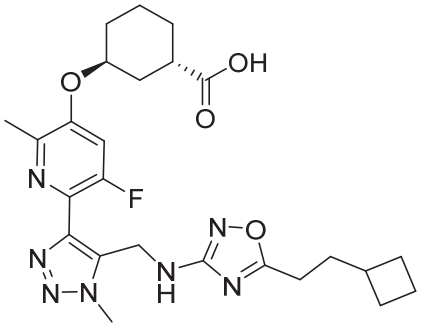
[0058] Em uma outra modalidade da presente invenção, o composto é selecionado de:


,

,

,

,

,

e

;

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

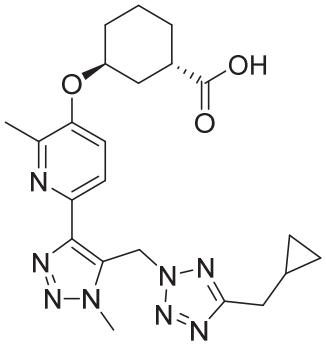
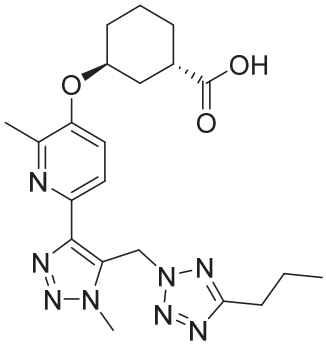
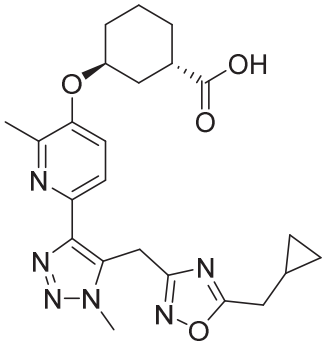
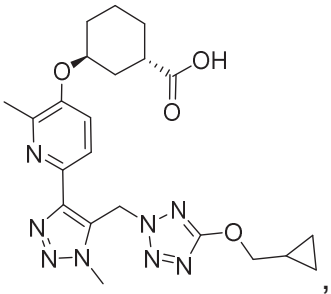
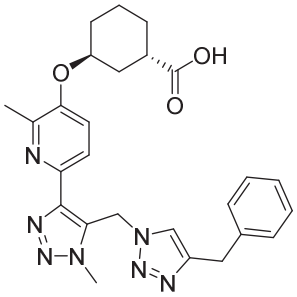
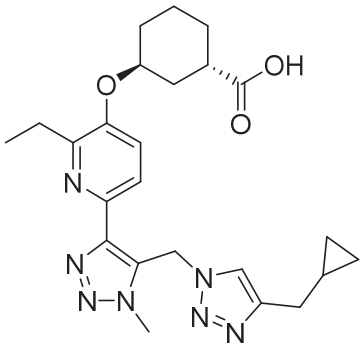
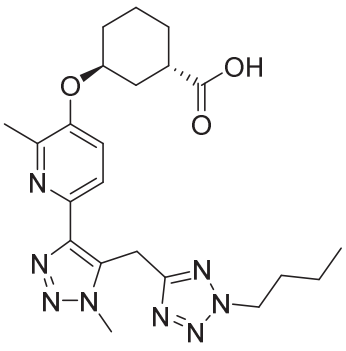
[0059] Em uma outra modalidade da presente invenção, o composto é selecionado de:


,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

e

;

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0060] Em uma outra modalidade da presente invenção, o composto é selecionado de:


,

,

,

,

,

e

;

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0061] Em uma modalidade, os compostos da presente invenção têm valores de IC_{50} de $hLPA_1$ ≤ 5000 nM, usando o ensaio de antagonista de LPA_1; em uma outra modalidade, os compostos da presente invenção têm valores de IC_{50} de $hLPA_1$ ≤ 1000 n<; em uma outra modalidade, os compostos da presente invenção têm valores de IC_{50} de hLPA1 ≤ 500 nM; em uma outra modalidade, os compostos da presente invenção têm valores de IC_{50} de hLPA1 ≤ 200 nM; em uma outra modalidade, os compostos da presente invenção têm valores de IC_{50} de hLPA1 ≤ 100 nM; Em uma outra modalidade, os compostos da presente invenção têm valores de IC_{50} de hLPA1 ≤ 50 nM.

II. OUTRAS MODALIDADES DA INVENÇÃO

[0062] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é um antagonista de pelo menos um receptor de LPA. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é um antagonista de LPA_1. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é um antagonista de LPA_2. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é um antagonista de LPA_3.

[0063] Em algumas modalidades são apresentados aqui compostos selecionados de metabolitos ativos, tautômeros, sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de um composto de Fórmula (I).

[0064] Em uma outra modalidade, a presente invenção provê uma composição compreendendo pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisômero, um tautômero, um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0065] Em uma outra modalidade, a presente invenção provê uma composição farmacêutica, a qual compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisômero, um tautômero, um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0066] Em uma outra modalidade, a presente invenção provê um processo para fabricação de um composto da presente invenção.

[0067] Em uma outra modalidade, a presente invenção provê um intermediário para fabricação de um composto da presente invenção.

[0068] Em uma outra modalidade, a presente invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo ainda agente(s) terapêutico(s) adicional(ais).

[0069] Em uma outra modalidade, a presente invenção provê um método para o tratamento de uma condição associada com fibrose mediada por receptor de LPA, o qual compreende administrar a um paciente com necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisômero, um tautômero, um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Como aqui usado, o termo "paciente" compreende todas as espécies de mamífero.

[0070] Em uma outra modalidade, a presente invenção provê um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição associado com desregulagem de receptor 1 do ácido lisofosfatídico (LPA_1) em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao paciente. Em uma modalidade do método, a doença, distúrbio ou condição está relacionado com fibrose patológica, rejeição de transplante, câncer, osteoporose ou distúrbios inflamatórios. Em uma modalidade do método, a fibrose patológica é fibrose pulmonar, hepática, renal, cardíaca, dérmica, ocular ou pancreática. Em uma modalidade do método, a doença, distúrbio ou condição é fibrose pulmonar idiopática (IPF), esteatoepatite não alcoólica (NASH), doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), doença renal crônica, doença renal diabética e esclerose sistêmica. Em uma modalidade do método, o câncer é da bexiga, sangue, osso, cérebro, mama, sistema nervoso central, cérvice, cólon, endométrio, esôfago, vesícula biliar, genitália, trato genitourinário, cabeça, rim, laringe, fígado, pulmão, tecido muscular, pescoço, mucosa oral ou nasal, ovário, pâncreas, próstata, pele, baço, intestino delgado, intestino grosso, estômago, testículo ou tireoide.

[0071] Em uma outra modalidade, a presente invenção provê um

método de tratamento de fibrose em um mamífero compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao mamífero com necessidade do mesmo. Em uma modalidade do método, a fibrose é fibrose pulmonar idiopática (IPF), esteatoepatite não alcoólica (NASH), doença renal crônica, doença renal diabética e esclerose sistêmica.

[0072] Em uma outra modalidade, a presente invenção provê um método de tratamento de fibrose pulmonar (fibrose pulmonar idiopática), asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), fibrose renal, lesão renal aguda, doença renal crônica, fibrose hepática (esteatoepatite não alcoólica), fibrose de pele, fibrose do intestino, câncer de mama, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de próstata, glioblastoma, câncer ósseo, câncer de cólon, câncer de intestino, câncer de cabeça e pescoço, melanoma, mieloma múltiplo, leucemia linfocítica crônica, dor de câncer, metástase de tumor, rejeição de órgão de transplante, escleroderma, fibrose ocular, degeneração macular relacionada com a idade (AMD), retinopatia diabética, doença vascular do colágeno, aterosclerose, fenômeno de Raynaud ou dor neuropática em um mamífero compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao mamífero com necessidade do mesmo.

[0073] Como aqui usado, "tratar" ou "tratamento" compreende o tratamento de um estado de doença em um mamífero, particularmente em um humano, e inclui: (a) inibição do estado de doença, isto é, parada de desenvolvimento; e/ou (b) alívio do estado de doença, isto é, causar regressão do estado de doença. Como aqui usado, "tratar" ou "tratamento" também inclui o tratamento protetor de um estado de doença para reduzir e/ou minimizar o risco e/ou redução no risco de re-

corrência de um estado de doença através da administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisômero, um tautômero, um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Pacientes podem ser selecionados para tal terapia protetora com base em fatores que são conhecidos aumentar o risco de sofrer um estado de doença clínico comparado com a população geral. Para tratamento protetor, condições do estado de doença clínico podem ou não ser apresentadas ainda. O tratamento protetor pode ser dividido em (a) profilaxia primária e (b) profilaxia secundária. Profilaxia primária é definida como tratamento para reduzir ou minimizar o risco de um estado de doença em um paciente que não apresentou ainda um estado de doença clínico, enquanto profilaxia secundária é definida como minimização ou redução do risco de uma recorrência ou segunda recorrência do mesmo estado de doença clínico ou similar.

[0074] A presente invenção pode ser concretizada em outras formas específicas sem se afastar de seu espírito ou atributos essenciais. A invenção compreende todas as combinações de aspectos preferidos da invenção aqui apresentados. É compreendido que qualquer e todas as modalidades da presente invenção podem ser tomadas em conjunto com qualquer outra modalidade ou modalidades para descrever modalidades adicionais. Deve ser também compreendido que cada elemento individual das modalidades é sua própria modalidade independente. Ainda, qualquer elemento de uma modalidade pretende ser combinado com qualquer e todos os outros elementos de qualquer modalidade para descrever uma modalidade adicional.

III. QUÍMICA

[0075] Em todo o relatório e reivindicações apensas, uma dada fórmula ou nome químico deve compreender todos os isômeros estéreos e ópticos e racematos dos mesmos onde tais isômeros existem. A

menos que de outro modo indicado, todas as formas quirais (enantioméricas e diastereoméricas) e racêmicas estão dentro do escopo da invenção. Muitos isômeros geométricos de ligações duplas C=C, ligações duplas C=N, sistemas de anel e similar podem também estar presentes nos compostos, e todos tais isômeros estáveis são compreendidos na presente invenção. Isômeros geométricos *cis*- e *trans*- (ou *E*- e *Z*-) dos compostos da presente invenção são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas. Os presentes compostos podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. Formas opticamente ativas podem ser preparadas através de resolução de formas racêmicas ou através de síntese a partir de materiais de partida opticamente ativos. Todos os processos usados para preparar compostos da presente invenção e intermediários feitos nos mesmos são considerados ser parte da presente invenção. Quando produtos enantioméricos ou diastereoméricos são preparados, eles podem ser separados através de métodos convencionais, por exemplo, através de cromatografia ou cristalização fracional. Dependendo das condições de processo, os produtos finais da presente invenção são obtidos ou em forma livre (neutra) ou de sal. Ambas a forma livre e os sais desses produtos finais estão dentro do escopo da invenção. Se assim desejado, uma forma de um composto pode ser convertida em uma outra forma. Uma base ou ácido livre pode ser convertido em um sal; um sal pode ser convertido no composto livre ou um outro sal; uma mistura de compostos isômeros da presente invenção pode ser separada nos isômeros individuais. Compostos da presente invenção, forma livre e sais dos mesmos, podem existir em formas tautoméricas múltiplas, em que átomos de hidrogênio são transpostos para outras partes das moléculas e as ligações químicas entre os átomos das moléculas são consequentemente rearranjadas. Deve ser compreendido que todas as formas tautoméri-

cas, na medida em que possam existir, estão incluídas na invenção.

[0076] O termo "estereoisômero" se refere a isômeros de constituição idêntica que diferem na disposição de seus átomos no espaço. Enantiômeros e diastereômeros são exemplos de estereoisômeros. O termo "enantiômero" se refere a um par de espécies moleculares que são imagens de espelho uma da outra e não são superpostas. O termo "diastereômero" se refere a estereoisômeros que não são imagens de espelho. O termo "racemato" ou "mistura racêmica" se refere a uma composição composta de quantidades equimolares de duas espécies enantioméricas, em que a composição é destituída de atividade óptica.

[0077] Os símbolos "R" e "S" representam a configuração de substituintes ao redor de um átomo(s) de carbono quiral. Os descritores isoméricos "R" e "S" são usados como descrito aqui para indicação de configuração(ões) de átomo em relação a uma molécula de núcleo e pretendem ser usados como definido na literatura (IUPAC Recommendations 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996)).

[0078] O termo "quiral" se refere à característica estrutural de uma molécula que torna impossível superpô-la sobre sua imagem de espelho. O termo "homoquiral" se refere a um estado de pureza enantiomérica. O termo "atividade óptica" se refere ao grau ao qual uma molécula homoquiral ou mistura não racêmica de moléculas quirais gira um plano de luz polarizada.

[0079] Como aqui usado, o termo "alquila" ou "alquileno" pretende incluir ambos os grupos hidrocarbonetos alifáticos saturados ramificados e de cadeia reta tendo o número especificado de átomos de carbono. Enquanto "alquila" denota um radical alifático saturado monovalente (tal como etila), "alquileno" denota um radical alifático saturado bivalente (tal como etileno). Por exemplo, "C_1 a C_{10} alquila" ou "C_{1-10} alquila" pretende incluir grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9 e C_{10} alquila. "$C_{1\ a}$ C_{10} alquileno" ou "C_{1-10} alquileno" pretende incluir

grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9 e C_{10} alquileno. Ainda, por exemplo, "C_1 a C_6 alquila" ou "C_{1-6} alquila" significa alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono; e "C_1 a C_6 alquileno" ou "C_{1-6} alquileno" significa alquileno tendo 1 a 6 átomos de carbono; e "C_1 a C_4 alquila" ou "C_{1-4} alquila" significa alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono; e "C_1 a C_4 alquileno" ou "C_{1-4} alquileno" significa alquileno tendo 1 a 4 átomos de carbono. Grupo alquila pode ser não substituído ou substituído com pelo menos um hidrogênio sendo substituído por um outro grupo químico. Grupos alquila exemplares incluem, mas não estão limitados a, metila (Me), etila (Et), propila (por exemplo, *n*-propila e isopropila), butila (por exemplo, *n*-butila, isobutila, *t*-butila) e pentila (por exemplo, n-pentila, isopentila, neopentila). Quando "C_0- alquila" ou "C_0 alquileno" é usado, ele pretende significar uma ligação direta. Ainda, o termo "alquila", sozinho ou como parte de um outro grupo, tal como alquilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcóxi, alcoxialquila, haloalcoxialquila e haloalcóxi, pode ser uma alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono ou 1 a 6 átomos de carbono ou 1 a 10 átomos de carbono.

[0080] "Heteroalquila" se refere a um grupo alquila onde um ou mais átomos de carbono foram substituídos com um heteroátomo, tal como O, N ou S. Por exemplo, se o átomo de carbono do grupo alquila que é ligado à molécula parental for substituído com um heteroátomo (por exemplo, O, N ou S) os grupos alquila resultante são, respectivamente, um grupo alcóxi (por exemplo, $-OCH_3$, etc.), um grupo alquilamino (por exemplo, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, etc.) ou um grupo tioalquila (por exemplo, $-SCH_3$). Se um átomo de carbono não terminal do grupo alquila que não é ligado à molécula parental for substituído com um heteroátomo (por exemplo, O, N ou S) e os grupos heteroalquila forem, respectivamente, um éter de alquila (por exemplo, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, etc.), uma alquilaminoalquila (por exemplo, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$,

etc.) ou um éter de tioalquila (por exemplo,-CH_2-S-CH_3). Se um átomo de carbono terminal do grupo alquila for substituído com um heteroátomo (por exemplo, O, N ou S), os grupos heteroalquila resultante são, respectivamente, um grupo hidroxialquila (por exemplo, -CH_2CH_2-OH), um grupo aminoalquila (por exemplo, -CH_2NH_2) ou um grupo alquil tiol (por exemplo, -CH_2CH_2-SH). Um grupo heteroalquila pode ter, por exemplo, 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono ou 1 a 6 átomos de carbono. Um grupo C_1-C_6 heteroalquila significa um grupo heteroalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono.

[0081] "Alquenila" ou "alquenileno" pretende incluir cadeias de hidrocarboneto de configuração ou reta ou ramificada tendo o número especificado de átomos de carbono e uma ou mais, preferivelmente uma a duas, ligações duplas carbono-carbono que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia. Por exemplo, "C_2 a C_6 alquenila" ou "C_{2-6} alquenila" (ou alquenileno) pretende incluir grupos C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6 alquenila. Exemplos de alquenila incluem, mas não estão limitados a, etenila, 1-propenila, 2-propenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 4-pentenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila, 5-hexenila, 2-metil-2-propenila e 4-metil-3-pentenila.

[0082] "Alquinila" ou "alquinileno" pretende incluir cadeias de hidrocarboneto de configuração reta ou ramificada tendo uma ou mais, preferivelmente uma a três, ligações triplas carbono-carbono que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia. Por exemplo,"C_2 a C_6 alquinila" ou "C_{2-6} alquinila" (ou alquinileno) pretende incluir grupos C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6; tais como etinila, propionila, butinila, pentinila e hexinila.

[0083] Como aqui usado, "arilalquila" (*a.k.a* aralquila), "heteroarilalquila", "carbociclilalquila" ou "heterociclilalquila" se refere a um radical alquila acíclico em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3,

é substituído com um radical arila, heteroarila, carbociclila ou heterociclila, respectivamente. Grupos arialquila típicos incluem, mas não estão limitados a, benzila, 2-feniletan-1-ila, naftilmetila, 2-naftiletna-1-ila, naftobenzila, 2-naftofeniletan-1-ila e similar. O grupo arilalquila, heteroarilalquila, carbociclilalquila ou heterociclilalquila pode compreender 4 a 20 átomos de carbono e 0 a 5 heteroátomos, por exemplo, a porção alquila pode conter 1 a 6 átomos de carbono.

[0084] O termo "benzila, como aqui usado, se refere a um grupo metila no qual um dos átomos de hidrogênio é substituído por um grupo fenila, em que o dito grupo fenila pode ser opcionalmente substituído com 1 a 5 grupos, preferivelmente 1 a 3 grupos, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H e CO_2CH_3. "Benzila" pode ser também representada pela fórmula "Bn".

[0085] O termo "alcóxi" ou "alquilóxi" se refere a um grupo –O-alquila. "C_1 a C_6 alcóxi" ou "C_{1-6} alcóxi" (ou alquilóxi) pretende incluir grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6 alcóxi. Exemplos de grupos alcóxi incluem, mas não estão limitados a, metóxi, etóxi, propóxi (por exemplo, n-propóxi e isopropóxi) e t-butóxi. Similarmente, "alquiltio" ou "tioalcóxi" representa um grupo alquila como acima definido com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de enxofre, por exemplo, metil-S- e etil-S-.

[0086] O termo "alcanoíla" ou "alquilcarbonila" como aqui usado sozinho ou como parte de um outro grupo se refere à alquila ligada a um grupo carbonila. Por exemplo, alquilcarbonila pode ser representada por alquil-C(O)-. "C1 a C6 alquilcarbonila" (ou alquilcarbonila) pretende incluir grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6 alquil-C(O)-

[0087] O termo "alquilsulfonila" ou "sulfonamida" como aqui usado sozinho ou como parte de um outro grupo se refere à alquila ou amino ligado a um grupo sulfonila. Por exemplo, alquilsulfonila pode ser re-

presentada por -$S(O)_2R'$, enquanto sulfonamida pode ser representada por-$S(O)_2NR^cR^d$. R' é C_1 a C_6 alquila; e R^c e R^d são como definido abaixo para "amino".

[0088] O termo "carbamato" como aqui usado sozinho ou como parte de um outro grupo se refere a oxigênio ligado a um grupo amido. Por exemplo, carbamato pode ser representado por $N(R^cR^d)$-C(O)-O- e R^c e R^d são como definido abaixo para "amino".

[0089] O termo "amido" como aqui usado sozinho ou como parte de um outro grupo se refere a amino ligado a um grupo carbonila. Por exemplo, amido pode ser representado por $N(R^cR^d)$-C(O)- e R^c e R^d são como definido abaixo para "amino".

[0090] O termo "amino" é definido como -$NR^{c1}R^{c2}$, em que R^{c1} e R^{c2} são independentemente H ou C_{1-6} alquila; ou alternativamente, R^{c1} e R^{c2}, tomados junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados de halo, ciano, hidroxila, amino, oxo, C_{1-6} alquila, alcóxi e aminoalquila. Quando R^{c1} ou R^{c2} (ou ambos) é C_{1-6} alquila, o grupo amino pode ser também referido como alquilamino. Exemplos de grupo alquilamino incluem, sem limitação, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino e similar. Em uma modalidade, amino é $–NH_2$.

[0091] O termo "aminoalquila" se refere a um grupo alquila no qual um dos átomos de hidrogênio é substituído por um grupo amino. Por exemplo, aminoalquila pode ser representada por $N(R^{c1}R^{c2})$-alquileno. "C_1 a C_6" ou "C_{1-6}" aminoalquila" (ou aminoalquila) pretende incluir grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6 aminoalquila.

[0092] O termo "halogênio" ou "halo" como aqui usado sozinho ou como parte de um outro grupo se refere a cloro, bromo, flúor e iodo, com cloro e flúor sendo preferidos.

[0093] "Haloalquila" pretende incluir ambos os grupos hidrocarbo-

netos alifáticos saturados ramificados e de cadeia reta tendo o número especificado de átomos de carbono, substituído com um ou mais halogênios. "C_1 a C_6 haloalquila" ou "C_{1-6} haloalquila" (ou haloalquila), pretende incluir grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6 haloalquila. Exemplos de haloalquila incluem, mas não estão limitados a, fluormetila, difluormetila, trifluormetila, triclorometila, pentafluoretila, pentacloroetila, 2,2,2-trifluoretila, heptafluorpropila e heptacloropropila. Exemplos de haloalquila também incluem "fluoralquila" que pretende incluir ambos grupos hidrocarbonetos alifáticos saturados ramificados e de cadeia reta tendo o número especificado de átomos de carbono, substituídos com 1 ou mais átomos de flúor. O termo "poli-haloalquila" como aqui usado se refere a um grupo "alquila" como definido acima que inclui de 2 a 9, preferivelmente de 2 a 5, substituintes halo, tal como F ou Cl, preferivelmente F, tal como polifluoralquila, por exemplo, CF_3CH_2, CF_3 ou $CF_3CF_2CH_2$.

[0094] "Haloalcóxi" ou "haloalquilóxi" representa um grupo haloalquila como acima definido com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de oxigênio. Por exemplo, "C_1 a C_6 haloalcóxi" ou "C_{1-6} haloalcóxi" pretende incluir grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6 haloalcóxi. Exemplos de haloalcóxi incluem, mas não estão limitados a, triflurometóxi, 2,2,2-trifluoretóxi e pentafluortóxi. Similarmente, "haloalquiltio" ou "tio-haloalcóxi" representa um grupo haloalquila como acima definido com o número indicado de átomos de carbono ligado através de uma ponte de enxofre; por exemplo, trifluormetil-S e pentafluoretil-S. O termo "poli-haloalquilóxi" como aqui usado se refere a um grupo "alcóxi" ou "alquilóxi" como acima definido que inclui de a partir de 2 a 9, preferivelmente de a partir de 2 a 5, substituintes halo, tal como F ou Cl, preferivelmente F, tal como polifluoralcóxi, por exemplo, CF_3CH_2O, CF_3O ou $CF_3CF_2CH_2O$.

[0095] "Hidroxialquila" pretende incluir ambos grupos hidrocarbo-

netos alifáticos saturados ramificados e de cadeia reta tendo o número especificado de átomos de carbono, substituídos com 1 ou mais hidroxila (OH). "C_1 a C_6 hidroxialquila" (ou hidroxialquila) pretende incluir grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6 hidroxialquila.

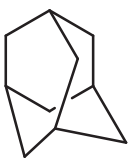
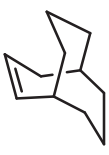
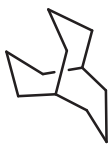
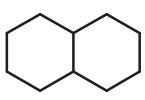
[0096] O termo "cicloalquila" se refere a grupos alquila ciclizados, incluindo sistemas de anel mono-, bi- ou policíclico. "C_3 a C_8 cicloalquila" ou "C_{3-8} cicloalquila" pretende incluir grupos C_3, C_4, C_5, C_6, C_7 e C_8 cicloalquila, incluindo anéis monocíclicos, bicíclicos e policíclicos. Grupos cicloalquila exemplares incluem, mas não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e norbornila. Grupos cicloalquila ramificados tais como 1-metilciclopropila e 2-metilciclopropila e grupos cicloalquila espiro e em ponte estão incluídos na definição de "cicloalquila".

[0097] O termo "ciclo-heteroalquila" se refere a grupos heteroalquila ciclizados, incluindo sistemas de anel mono-, bi- ou poli-cíclico. "C_3 a C_7 ciclo-heteroalquila" ou "C_{3-7} ciclo-heteroalquila" pretende incluir grupos C_3, C_4, C_5, C_6 e C_7 ciclo-heteroalquila. Grupos ciclo-heteroalquila exemplares incluem, mas não estão limitados a, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila e piperazinila. Grupos ciclo-heteroalquila ramificados, tais como piperidinilmetila, piperazinilmetila, morfolinilmetila, piridinilmetila, piridizilmetila, pirimidilmetila e pirazinilmetila estão incluídos na definição de "ciclo-heteroalquila".

[0098] Como usado aqui, "carbociclo", "carbociclila" ou "resíduo carbocíclico" pretende significar qualquer anel de hidrocarboneto monocíclico ou bicíclico de 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8- membros ou bicíclico ou tricíclico de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- ou 13- membros, qualquer um dos quais pode ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado ou aromático. Exemplos de tais carbociclos incluem, mas não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclobutenila, ciclopentila, ciclopentenila, ci-

clo-hexila, ciclo-heptenila, ciclo-heptila, cicloheptenila, adamantila, ciclo-octila, ciclo-octenila, ciclo-octadienila, [3,3,0]biciclo-octano, [4,3,0] biciclononano, [4,4,0]biciclodecano(decalina), [2,2,2]biciclo-octana, fluorenila, fenila, naftila, indanila, adamantila, antracenila e tetrahidronaftila (tetralina). Como mostrado acima, anéis em ponte estão também incluídos na definição de carbociclo (por exemplo, [2.2.2] biciclo-octano). Carbociclos preferidos, a menos que de outro modo especificado, são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, fenila e indanila. Quando o termo "carbociclila" é usado, ele pretende incluir "arila". Um anel em ponte ocorre quando um ou mais átomos de carbono ligam dois átomos de carbono não adjacentes. Pontes preferidas são um ou dois átomos de carbono. É observado que uma ponte sempre converte um anel monocíclico em um anel tricíclico. Quando um anel está em ponte, os substituintes mencionados para o anel também podem estar presentes na ponte.

[0099] Ainda, o termo "carbociclila", incluindo "cicloalquila" e "cicloalquenila", como aqui empregado sozinho ou como parte de um outro grupo inclui grupos hidrocarbonetos cíclicos saturados ou parcialmente insaturados (contendo 1 ou 2 ligações duplas) contendo 1 a 3 anéis, incluindo alquila monocíclica, alquila bicíclica ou alquila tricíclica, contendo um total de 3 a 20 carbonos formando os anéis, preferivelmente 3 a 10 carbonos ou 3 a 6 carbonos, formando o anel e que podem ser fundidos a 1 ou 2 anéis aromáticos como descrito para arila, que incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclo-octila, ciclodecila e ciclododecila, ciclo-hexenila,

 ,  ,  ,  , ,

qualquer um dos grupos pode ser opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes tais como halogênio, alquila, alcóxi, hidróxi, arila, arilóxi,

arilalquila, cicloalquila, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acila, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol e/ou alquiltio e/ou qualquer um dos substituintes alquila.

[00100] Como aqui usado, o termo "carbociclila bicíclica" ou grupo "carbocíclico bicíclico" pretende significar um sistema de anel carbocíclico de 9 ou 10 membros estável que contém dois anéis fundidos e consistindo em átomos de carbono. Dos dois anéis fundidos, um anel é um anel benzo fundido a um segundo anel; e o segundo anel é um anel de carbono de 5 ou 6 membros que é saturado, parcialmente insaturado ou insaturado. O grupo carbocíclico bicíclico pode ser ligado a seu grupo pendente em qualquer átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável. O grupo carbocíclico bicíclico descrito aqui pode ser substituído em qualquer carbono se o composto resultante for estável. Exemplos de um grupo carbocíclico bicíclico são, mas não estão limitados a, naftila, 1,2-di-hidronaftila, 1,2,3,4-tetra-hidronaftila e indanila.

[00101] Como aqui usado, o termo "arila", como aqui empregado sozinho ou como parte de um outro grupo, se refere a hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou policíclicos (incluindo bicíclicos ou tricíclicos), incluindo, por exemplo, fenila, naftila, antracenila e fenantrenila. Porções arila são bem conhecidas como descrito, por exemplo, em Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13ª edição, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997). Em uma modalidade, o termo "arila" significa grupos aromáticos monocíclicos e bicíclicos contendo 6 a 10 carbonos na porção de anel (tal como fenila ou naftila incluindo 1-naftila e 2-naftila). Por exemplo, "C_6 ou C_{10} arila" ou "C_{6-10} arila" se refere à fenila e naftila. A menos que de outro modo especificado, "arila", "C_6 ou C_{10} arila", "C_{6-10} arila" ou "resíduo aromático" pode ser não substituído ou substituído com 1 a 5 grupos, preferivelmente 1 a 3 grupos, selecionados de -OH, -OCH_3, -Cl, -F, -Br, -I, -CN,

$-NO_2$, $-NH_2$, $-N(CH_3)H$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C(O)CH_3$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CO_2H$ e $-CO_2CH_3$.

[00102] O termo "benzila", como aqui usado, se refere a um grupo metila em que um dos átomos de hidrogênio é substituído por um grupo fenila, em que o grupo fenila pode opcionalmente ser substituído com 1 a 5 grupos, preferivelmente 1 a 3 grupos, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H e CO_2CH_3.

[00103] Como aqui usado, o termo "heterociclo", "heterociclila" ou "grupo heterocíclico" pretende significar um anel monocíclico de 3-, 4-, 5-, 6- ou 7- membros ou policíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- ou 14- membros (incluindo bicíclico e tricíclico) que é saturado, ou parcialmente insaturado, e que ontem átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; e incluindo qualquer grupo policíclico em que qualquer um dos anéis heterocíclicos definidos acima é fundido a um anel carbocíclico ou um arila (por exemplo, benzeno). Isto é, o termo "grupo heterociclo", "heterociclila" ou "heterocíclico" inclui sistemas de anel não aromáticos, tais como heterocicloalquila e heterocicloalquenila. Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados (isto é, $N \rightarrow O$ e $S(O)_p$, em que p é 0, 1 ou 2). O átomo de nitrogênio pode ser substituído ou não substituído (isto é, N ou NR, em que R é H ou um outro substituinte, é definido). O anel heterocíclico pode ser ligado a seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável. Os anéis heterocíclicos descritos aqui podem ser substituídos em carbono ou em um átomo de nitrogênio se o composto resultante for estável. Um nitrogênio no heterociclo pode ser opcionalmente quaternizado. É preferido que quando o número total de átomos de S e O no heterociclo exceder 1, então esses

heteroátomos não sejam adjacentes um ao outro. É preferido que o número total de átomos de S e O no heterociclo não seja mais do que 1. Exemplos de heterociclila incluem, sem limitação, azetidinila, piperazinila, piperidinila, piperidonila, piperonila, piranila, morfolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidroisoquinolinila, tetra-hidroquinolinila, morfolinila, di-hidrofuro[2,3-b]tetra-hidrofurano.

[00104] Como aqui usado, o termo "heterociclo bicíclico" ou "grupo heterocíclico bicíclico" pretende significar um sistema de anel heterocíclico de 9 ou 10 membros estável que contém dois anéis fundidos e consiste em átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S. Dos dois anéis fundidos, um anel é um anel aromático monocíclico de 5 ou 6 membros compreendendo um anel heteroarila de 5 membros, um anel heteroarila de 6 membros ou um anel benzo, cada um fundido a um segundo anel. O segundo anel é um anel monocíclico de 5 ou 6 membros que é saturado, parcialmente insaturado ou insaturado, e compreende um heterociclo de 5 membros, um heterociclo de 6 membros ou um carbociclo (contanto que o primeiro anel não seja benzo quando o segundo anel é um carbociclo).

[00105] O grupo heterocíclico bicíclico pode ser ligado a seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável. O grupo heterocíclico bicíclico descrito aqui pode ser substituído em carbono ou em um átomo de nitrogênio se o composto resultante for estável. É preferido que quando o número total de átomos de S e O no heterociclo exceder 1, então esses heteroátomos não sejam adjacentes uns aos outros. É preferido que o número total de átomos de S e O no heterociclo não seja mais do que 1. Exemplos de um grupo heterocíclico bicíclico são, mas não estão limitados a, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolinila, 5,6,7,8-tetra-hidroquinolinila, 2,3-di-hidro-benzofuranila, cromanila, 1,2,

3,4-tetra-hidro-quinoxalinila e 1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolinila.

[00106] Anéis em ponte também estão incluídos na definição de heterociclo. Um anel em ponte ocorre quando um ou mais átomos (isto é, C, O, N ou S) ligam dois átomos de carbono ou nitrogênio não adjacentes. Exemplos de anéis em ponte incluem, mas não estão limitados a, um átomo de carbono, dois átomos de carbono, um átomo de nitrogênio, dois átomos de nitrogênio e um grupo de carbono-nitrogênio. É observado que uma ponte sempre converte um anel monocíclico em um anel tricíclico. Quando um anel está em ponte, os substituintes mencionados para o anel também podem estar presentes na ponte.

[00107] Como aqui usado, o termo "heteroarila" pretende significar hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos e policíclicos (incluindo bicíclicos e tricíclicos) estáveis que incluem pelo menos um membro de anel de heteroátomo tal como enxofre, oxigênio ou nitrogênio. Grupos heteroarila incluem, sem limitação, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila, furila, quinolila, isoquinolila, tienila, imidazolila, tiazolila, indolila, pirroila, oxazolila, benzofurila, benzotienila, benzotiazolila, isoxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, indazolila, 1,2,4-tiadiazolila, isotiazolila, purinila, carbazolila, benzimidazolila, indolinila, benzodioxolanila e benzodioxana. Grupos heteroarila são substituídos ou não substituídos. O átomo de nitrogênio é substituído ou não substituído (isto é, N ou NR, em que R é H ou um outro substituinte, se definido). Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados (isto é, N→O e $S(O)_p$, em que p é 0, 1 ou 2).

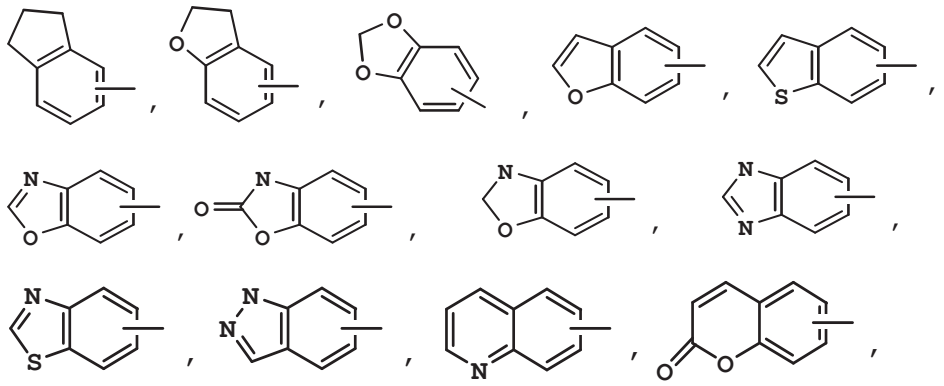
[00108] Exemplos de heteroarila também incluem, mas não estão limitados a, acridinila, azocinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzoxazolinila, benztiazolila, benztriazolila, benztetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, benzimidazolinila, carbazolila, 4a*H*-carbazolila, carbolinila, cromanila, cromenila, cinolinila, decaidroquinolinila, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinila, fu-

ranila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, 1*H*-indazolila, imidazolopiridinila, indolenila, indolinila, indolizinila, indolila, 3H-indolila, isatinoila, isobenzofuranila, isochromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila, isotiazolila, isotiazolopiridinila, isoxazolila, isoxazolopiridinila, metilenodioxifenila, naftiridinila, octaidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, oxazolidinila, oxazolila, oxazolopiridinila, oxazolidinilpirimidinila, oxindolila, pirimidinila, fenantridinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxatianila, fenoxazinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolpiridinila, pirazolila, piridazinila, piridooxazolila, piridoimidazolila, piridotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolinila, 2-pirrolidonila, 2H-pirrolila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, 4*H*-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, tetrazolila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidroisoquinolinila, tetra-hidroquinolinila, 6*H*-1,2,5-tiadiazinila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tiantrenila, tiazolila, tienila, tiazolpiridinila, tienotiazolila, tienooxazolila, tienoimidazolila, tiofenila, triazinila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila e xantenila.

[00109] Exemplos de heteroarila de 5 a 10 membros incluem, mas não estão limitados a, piridinila, furanila, tienila, pirazolila, imidazolila, imidazolidinila, indolila, tetrazolila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, oxazolidinila, tiadiazinila, tiadiazolila, tiazolila, triazinila, triazolila, benzimidazolila, 1*H*-indazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, benztetrazolila, benzotriazolila, benzisoxazolila, benzoxazolila, oxindolila, benzoxazolinila, benztiazolila, benzisotiazolila, isatinoíla, isoquinolinila, octaidroisoquinolinila, isoxazolpiridinila, quinazolinila, quinolinila, isotiazolpiridinila, tiazolpiridinila, oxazolpiridinila, imidazolpiridinila e pirazolpiridinila. Exemplos de heteroarila de 5 a 6 membros incluem, mas não estão limitados a, piridinila, furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, pi-

razinila, imidazolila, imidazolidinila, indolila, tetrazolila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, oxazolidinila, tiadiazinila, tiadiazolila, tiazolila, triazinila e triazolila. Em algumas modalidaides, a heteroarila é selecionada de benztiazolila, imidazolpiridinila, pirrolpiridinila, quinolinila e indolila.

[00110] A menos que de outro modo indicado, "carbociclila" ou "heterociclila" inclui um a três anéis adicionais fundidos ao anel carbocíclico ou ao anel heterocíclico (tais como anéis arila, cicloalquila, heteroarila ou ciclo-heteroalquila), por exemplo,

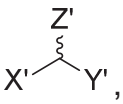


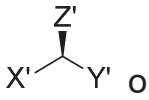
e podem ser opcionalmente substituídos através de átomos de carbono ou nitrogênio disponíveis (conforme aplicável) com 1, 2 ou 3 grupos selecionados de hidrogênio, halo, haloalquila, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquenila, trifluormetila, trifluormetóxi, alquinila, cicloalquil-alquila, ciclo-heteroalquila, ciclo-heteroalquilalquila, arila, heteroarila, arilalquila, arilóxi, ariloxialquila, arilalcóxi, alcoxicarbonila, arilcarbonila, arilalquenila, aminocarbonilarila, ariltio, arilsulfinila, arilazo, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilheteroarila, heteroarilóxi, hidróxi, nitro, ciano, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquila, alcoxiariltio, alquilcarbonila, arilcarbonila, alquilaminocarbonila, arilaminocarbonila, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinila, arilsulfinilalquila, arilsulfonilamino e arilsulfonaminocarbonila e/ou qualquer um dos substituintes alquila mostrados aqui.

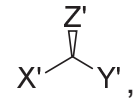
[00111] Quando qualquer um dos termos alquila, alquenila, alquini-

la, cicloalquila, carbociclila, heterociclila, arila e heteroarila é usado como parte de um outro grupo, o número de átomos de carbono e membros no anel é igual àqueles definidos nos termos por si mesmos. Por exemplo, alcóxi, haloalcóxi, alquilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, haloalcóxi, alcoxialcóxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, alquiltio e similar cada um contém independentemente o número de átomos de carbono que é o mesmo que definido para o termo "alquila", tal como 1 a 4 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, etc. Similarmente, cicloalcóxi, heterociclilóxi, cicloalquilamino, heterociclilamino, aralquilamino, arilamino, arilóxi, aralquilóxi, heteroarilóxi, heteroarilalquilóxi e similar contêm cada um independentemente membros no anel como definido para os termos "cicloalquila", "heterociclila", "arila" e "heteroarila", tais como 3 a 6 membros, 4 a 7 membros, 6 a 10 membros, 5 a 10 membros, 5 ou 6 membros, etc.

[00112] De acordo com uma convenção usada na técnica, uma ligação apontando para uma linha em negrito, tal como conforme usado em fórmulas estruturais aqui, mostra a ligação que é o ponto de ligação da porção ou substituinte ao núcleo ou estrutura principal.

[00113] De acordo com uma convenção usada na técnica, uma ligação ondulada ou rabiscada em uma fórmula estrutura, tal como 

, é usada para mostrar um centro estereogênico do átomo de carbono ao qual X', Y' e Z' são ligados e é pretendida representar ambos enantiômeros em uma figura única. Isto é, uma fórmula estrutural com tal ligação ondulada significa cada um dos enantiômeros individualmente, tal como 

ou 

, bem como uma mistura racêmica dos mesmos. Quando uma linha ondulada ou rabiscada é ligada a uma ligação dupla (tal como C=C ou C=N), ela inclui isômeros geomé-

tricos *cis*- ou *trans*- (ou *E*- e *Z*-) ou uma mistura dos mesmos.

[00114] É compreendido aqui que se uma porção carbocíclica ou heterocíclica pode ser ligada ou de outro modo unida a um substrato designado através de átomos de anel diferentes sem denotar um ponto específico de ligação, então todos os pontos possíveis são pretendidos, seja através de um átomo de carbono ou, por exemplo, um átomo de nitrogênio divalente. Por exemplo, o termo "piridila" significa 2-, 3- ou 4-piridila, o termo "tienila" significa 2- ou 3-tienila e assim por diante.

[00115] Quando uma ligação a um substituinte é mostrada cruzar uma ligação conectando dois átomos em um anel, então tal substituinte pode ser ligado a qualquer átomo no anel. Quando um substituinte é listado sem indicar o átomo em que tal substituinte é ligado ao resto do composto de uma dada fórmula, então tal substituinte pode ser ligado por meio de qualquer átomo em tal substituinte. Combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

[00116] Um versado na técnica reconhecerá que substituintes e outras porções dos compostos da presente invenção devem ser selecionados a fim de prover um composto que seja suficientemente estável para prover um composto farmaceuticamente útil que possa ser formulado em uma composição farmacêutica aceitavelmente estável. Compostos da presente invenção que têm tal estabilidade são compreendidos como se encaixando no escopo da presente invenção.

[00117] O termo "contraíon" é usado para representar uma espécie negativamente carregada tal como cloro, bromo, hidróxido, acetato e sulfato. O termo "íon de metal" se refere a íons de metal alcalino tal como sódio, potássio ou lítio e íons de metal alcalinoterroso tais como cálcio e magnésio, bem como zinco e alumínio.

[00118] Como aqui referido, o termo "substituído" significa que pelo

menos um átomo de hidrogênio (ligado a átomo de carbono ou heteroátomo) é substituído com um grupo não hidrogênio, contanto que valências normais sejam mantidas e que substituição resulte em um composto estável. Quando um substituinte é oxo (isto é, =O), então 2 hidrogênios no átomo são substituídos. Substituintes oxo não estão presentes em porções aromáticas. Quando um sistema de anel (por exemplo, carbocíclico ou heterocíclico) é dito ser substituído com um grupo carbonila ou uma ligação dupla, é pretendido que o grupo carbonila ou ligação dupla seja parte (isto é, dentro) do anel. Ligações duplas em anel, como aqui usado, são ligações duplas que são formadas entre dois átomos no anel adjacentes (por exemplo, C=C, C=N ou N=N). O termo "substituído" em referência à alquila, cicloalquila, heteroalquila, ciclo-heteroalquila, alquileno, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, carbociclila e heterociclila significa que alquila, cicloalquila, heteroalquila, ciclo-heteroalquila, alquileno, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, carbociclila e heterociclila, respectivamente, em que um ou mais átomos de hidrogênio, que são ligados ou a carbono ou heteroátomo, são cada um independentemente substituídos com um ou mais substituinte(s) não hidrogênio.

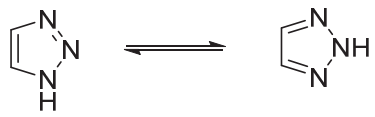
[00119] Em casos em que há átomos de nitrogênio (por exemplo, aminas) em compostos da presente invenção, esses podem ser convertidos em N-óxidos através de tratamento com um agente de oxidação (por exemplo, mCPBA e/ou peróxidos de hidrogênio) para dar outros compostos da presente invenção. Desta maneira, átomos de nitrogênio mostrados e reivindicados são considerados compreender ambos o nitrogênio mostrado e seu derivado N-óxido (N→O).

[00120] Quando qualquer variável ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte ou fórmula para um composto, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em cada outra ocorrência. Desta maneira, por exemplo, se um grupo é mostrado ser

substituído com 0, 1, 2 ou 3 grupos R, então o dito grupo ser não substituído quando ele é substituído com 0 grupo R ou ser substituído com até três grupos R e em cada ocorrência R é selecionado independentemente da definição de R.

[00121] Também, combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

[00122] Como aqui usado, o termo "tautômero" se refere a cada um de dois ou mais isômeros de um composto que existem juntos em equilíbrio, e são prontamente intercomutados através de migração de um átomo ou grupo dentro da molécula. Por exemplo, um versado na técnica compreenderia prontamente que um 1,2,3-triazol existe em duas formas tautoméricas como definido acima:



1*H*-1,2,3-triazole 1*H*-1,2,3-triazol 2*H*-1,2,3-triazol

[00123] Portanto, a presente invenção pretende compreender todos os tautômeros possíveis mesmo quando uma estrutura mostra apenas um deles.

[00124] A expressão "farmaceuticamente aceitável" é empregada aqui para se referir àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do julgamento médico importante, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxidez excessiva, irritação, resposta alérgica e/ou outro problema ou complicação, comensurado com uma razão de benefício/risco razoável.

[00125] Os compostos da presente invenção podem estar presentes como sais, que estão também dentro do escopo da presente invenção. Sais farmaceuticamente aceitáveis são preferidos. Como aqui usado, "sais farmaceuticamente aceitáveis" se refere a derivados dos compostos revelados em que o composto parental é modificado fa-

zendo sais ácidos ou de base dos mesmos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto parental que contém uma porção básica ou ácida através de métodos químicos convencionais. Em geral, tais sais podem ser preparados reagindo as formas de ácido ou base livres desses compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; em geral, meio não aquoso tal como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila é preferido. Listas de sais adequados são encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edição, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuja descrição é aqui incorporada a título de referência.

[00126] Se os compostos da presente invenção tiverem, por exemplo, pelo menos um centro básico, eles podem formar sais de adição ácidos. Esses são formados, por exemplo, com ácidos orgânicos fortes, tais como ácidos minerais, por exemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou um ácido hidroálico, com ácidos carboxílicos orgânicos, tais como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono, por exemplo, ácido acético, que são não substituídos ou substituídos, por exemplo, por halogênio tal como ácido cloroacético, tais como ácidos dicarboxílicos saturados ou insaturados, por exemplo, ácidos oxálico, malônico, succínico, maleico, fumárico, ftálico ou tereftálico, tais como ácidos hidroxicarboxílicos, por exemplo, ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico ou cítrico, tais como aminoácidos (por exemplo, ácido aspártico ou glutâmico ou lisina ou arginina), ou benzoico, ou com ácidos sulfônicos orgânicos, tal como (C_1-C_4 alquila) ou ácidos arilsulfônico que são não substituídos ou substituídos, por exemplo, por halogênio, por exemplo, ácido metil- ou p-tolueno-sulfônico. Sais de adição ácidos correspondentes podem também ser formados tendo, se desejado, um centro básico adicionalmente presente. Os com-

postos da presente invenção tendo pelo menos um grupo ácido (por exemplo, COOH) podem também formar sais com bases. Sais adequados com bases são, por exemplo, sais de metal, tais como sais de metal alcalino ou metal alcalinoterroso, por exemplo, sais de sódio, potássio ou magnésio, ou sais com amônia ou uma amina orgânica, tais como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, uma mono-, di- ou tri-alquilamina inferior, por exemplo, etila, terc-butila, dietila, diisopropila, trietila, tributila ou dimetil-propilamina, ou uma mono-, di- ou tri-hidroxialquilamina inferior, por exemplo, mono-, di- ou trietanolamina. Sais internos correspondentes podem ser ainda formados. Sais que são inadequados para usos farmacêuticos, mas que podem ser empregados, por exemplo, para o isolamento ou purificação de compostos livres de Fórmula (I) ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, são também incluídos.

[00127] Sais preferidos dos compostos de Fórmula (I) que contêm um grupo básico incluem monocloridrato, hidrogenossulfonato, metanossulfonato, fosfato, nitrato ou acetato.

[00128] Sais preferidos dos compostos de Fórmula (I) que contêm um grupo ácido incluem sais de sódio, potássio e magnésio e aminas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis.

[00129] Ainda, compostos de Fórmula (I) podem ter formas de profármaco. Qualquer composto que será convertido *in vivo* para prover o agente bioativo (isto é, um composto de fórmula I) é um profármaco dentro do escopo e espírito da invenção. Várias formas de profármacos são bem conhecidas na técnica. Quanto a exemplos de derivados de profármacos, vide:

a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) e Widder, K. e outros, eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of

Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. e outros eds., Harwood Academic Publishers (1991);

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

d) Bundgaard, H. e outros, *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); e

e) Kakeya, N. e outros, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

[00130] Os compostos da presente invenção contêm um grupo carboxila que pode formar ésteres fisiologicamente hidrolisáveis que servem como profármacos, isto é, "ésteres de profármaco", ao serem hidrolisados no corpo para prover os compostos da presente invenção per se. Exemplos de ésteres fisiologicamente hidrolisáveis de compostos da presente invenção incluem C_1 a C_6 alquila, C_1 a C_6 alquilbenzila, 4-metoxibenzila, indanila, ftalila, metoximetila, C_{1-6} alcanoilóxi-C_{1-6} alquila (por exemplo, acetoximetila, pivaloiloximetila ou propioniloximetila), C_1 a C_6 alcoxicarbonilóxi-C_1 a C_6 alquila (por exemplo, metoxicarbonila-oximetila ou etoxicarboniloximetila, gliciloximetila, fenilgliciloximetila, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metila), e outros ésteres fisiologicamente hidrolisáveis bem conhecidos usados, por exemplo, na técnica de penicilina e cefalosporina. Tais ésteres podem ser preparados através de técnicas convencionais conhecidas no campo. Os "ésteres de profármaco" podem ser formados reagindo a porção de ácido carboxílico dos compostos da presente invenção ou com álcool de alquila ou arila, haleto ou sulfonato empregando procedimentos conhecidos daqueles de habilidade na técnica. Tais ésteres podem ser preparados através de técnicas convencionais conhecidas no campo.

[00131] Preparação de profármacos é bem conhecida na técnica e descrita em, por exemplo, King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. e outros, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zur-

ich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999).

[00132] A presente invenção pretende incluir todos os isótopos de átomos ocorrendo nos presentes compostos. Isótopos incluem aqueles átomos tendo o mesmo número atômico, mas números de massa diferentes. A título de exemplo geral e sem limitação, isótopos de hidrogênio incluem deutério e trítio. Deutério tem um próton e um nêutron em seu núcleo e que tem duas vezes a massa de hidrogênio comum. Deutério pode ser representado por símbolos tal como "^{2}H" ou "D". O termo "deuterado" aqui, sozinho ou usado para modificar um composto ou grupo, se refere à substituição de um ou mais átomo(s) de hidrogênio, que é ligado a carbono(s), com um átomo de deutério. Isótopos de carbono incluem ^{13}C e ^{14}C.

[00133] Compostos isotopicamente marcados da invenção podem ser em geral preparados através de técnicas convencionais conhecidas daqueles versados na técnica ou através de processos análogos àqueles descritos aqui, usando um reagente isotopicamente marcado apropriado no lugar do reagente não marcado de outro modo empregado. Tais compostos têm uma variedade de usos potenciais, por exemplo, como padrões e reagentes na determinação da habilidade de um composto farmacêutico potencial se ligar a proteínas ou receptores-alvo ou para imagem de compostos da presente invenção ligados a receptores biológicos *in vivo* ou *in vitro*.

[00134] "Composto estável" e "estrutura estável" pretendem indicar um composto que é suficientemente robusto para sobreviver a isolamento para um grau de pureza útil a partir de uma mistura de reação, e formulação em um agente terapêutico eficaz. É preferido que compostos da presente invenção não contenham um grupo N-halo, $S(O)_2H$ ou S(O)H.

[00135] O termo "solvato" significa uma associação física de um

composto da presente invenção com uma ou mais moléculas solventes, sejam orgânicas ou inorgânicas. Essa associação física inclui ligação de hidrogênio. Em certos casos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas solventes são incorporadas ao látice cristalino do sólido cristalino. As moléculas solventes no solvato podem estar presentes em um rearranjo regular e/ou um rearranjo não ordenado. O solvato pode compreender ou uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica das moléculas solventes. "Solvato" compreende ambos solvatos de fase de solução e isoláveis. Solvatos exemplares incluem, mas não estão limitados a, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Métodos de solvação são geralmente conhecidos na técnica.

ABREVIAÇÕES

[00136] As abreviações como aqui usado são definidas como segue: "1 x" para uma vez, "2 x" para duas vezes, "3 x" para três vezes, "^{o}C" para graus Celsius, "eq." para equivalente ou equivalentes, "g" para grama ou gramas, "mg" para miligrama ou miligramas, "L" para litro ou litros, "mL" para mililitro ou mililitros, "µL" para microlitro ou microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimole ou milimoles, "min" para minuto ou minutos, "h" para hora ou horas, "rt" para temperatura ambiente, "RT" para tempo de retenção, "RBF" para frasco de fundo redondo, "atm" para atmosfera, "psi" para libras por polegada quadrada, "conc." para concentrado, "RCM" para metástase de fechamento de anel, "sat." ou "sat'd" para saturado, "SFC" para cromatografia de fluido supercrítico, "MW" para peso molecular, "mp" para ponto de fusão, "ee" para excesso enantiomérico, "MS" ou "Espe. Massa" para espectrometria de massa, "ESI" para espectroscopia de massa por ionização por eletropulverização, "HR" para alta resolução, "HRMS" para espectrometria de massa de alta resolução, "LCMS" espectrometria de massa de cromatografia líquida, "HPLC" para croma-

tografia líquida de alta pressao, "RP HPLC" para HPLC de fase reversa, "TLC" ou "tlc" para cromatografia de camada fina, "RMN" para espectroscopia de ressonância magnética nuclear, "nOe" para espectroscopia de efeito Overhauser nuclear, "^{1}H" para próton, "δ" para delta, "s" para singleto, "d" para dupleto, "t" para tripleto, "q" para quarteto, "m" para multipleto, "br" para amplo, "Hz" para hertz e "α", "β", "γ", "R", "S", "E" e "Z" são designações estereoquímicas familiares a um versado na técnica.

Me	metila
Et	etila
Pr	propila
i-Pr	isopropila
Bu	butila
i-Bu	isobutila
t-Bu	*terc*-butila
Ph	fenila
Bn	benzila
Boc ou BOC	*terc*-butiloxicarbonila
Boc_2O	dicarbonato de di-*terc*-butila
AcOH ou HOAc	ácido acético
$AlCl_3$	tricloreto de alumínio
AIBN	Azobis-isobutironitrila
BBr_3	tribrometo de boro
BCl_3	tricloreto de boro
BEMP	2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilper-hidro-1,3,2-diazafosforina
reagente BOP	hexafluorfosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfônio
reagente Burgess	1-metóxi-N-trietilamoniossulfonil-metanimidato
CBz	carbobenzilóxi
DCM ou CH_2Cl_2	diclorometano
CH_3CN ou ACN	acetonitrila
$CDCl_3$	deutero-clorofórmio
$CHCl_3$	clorofórmio

mCPBA ou m-CPBA	ácido *meta*-cloroperbenzoico
Cs_2CO_3	carbonato de césio
$Cu(OAc)_2$	acetato de cobre (II)
Cy_2NMe	N-ciclo-hexil-N-metilciclo-hexanamina
DBU	1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno
DCE	1,2 dicloroetano
DEA	Dietilamina
DEAD	Dietil azodicarboxilato
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetilóóxi)-1,1-di-hidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIAD	di-isopropil azodicarboxilato
DIC ou DIPCDI	di-isopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA ou Base de Hunig	di-isopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetil formamida
DMSO	sulfóxido de dimetila
cDNA	DNA complementar
Dppp	(*R*)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuFos	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benzeno
EDC	*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N´*-etilcarbodiimida
EDCI	cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N´*-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilenodiaminotetraacético
(*S,S*)-EtDuFosRh(I)	trifluormetanossulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietil-fosfolano)benzeno(1,5-ciclo-octadieno)ródio(I)
Et_3N ou TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etila
Et_2O	éter de dietila
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibra de vidro
Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro (fenilmetileno)(tri-ciclo-hexilfosfina)rutênio
HCl	ácido clorídrico
HATU	hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N′,N′-tetrametilurônio

HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxina-1-etanossulfônico
Hex	hexano
HOBt ou HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H_2O_2	peróxido de hidrogênio
IBX	ácido 2-iodoxibenzoico
H_2SO_4	ácido sulfúrico
Reagente Jones	CrO_3 em H_2SO_4 aquoso, solução 2M
K_2CO_3	carbonato de potássio
K_2HPO_4	fosfato de potássio dibásico (hidrogeno fosfato de potássio)
KOAc	acetato de potássio
K_3PO_4	fosfato de potássio dibásico
LAH	hidreto de lítio e alumínio
LG	grupo de saída
LiOH	hidróxido de lítio
MeOH	metanol
$MgSO_4$	sulfato de magnésio
MsOH ou MSA	ácido metilsulfônico/ácido metanossulfônico
NaCl	cloreto de sódio
NaH	hidreto de sódio
$NaHCO_3$	bicarbonato de sódio
Na_2CO_3	carbonato de sódio
NaOH	hidróxido de sódio
Na_2SO_3	sulfito de sódio
Na_2SO_4	sulfato de sódio
NBS	N-bromossuccinimida
NCS	N-clorossuccinimida
NH_3	amônia
NH_4Cl	cloreto de amônio
NH_4OH	hidróxido de amônio
$NH_4^+HCO_2^-$	formato de amônio
NMM	N-metilmorfolina
OTf	triflato ou trifluormetanossulfonato
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0)
$Pd(OAc)_2$	acetato de paládio(II)
Pd/C	paládio sobre carbono
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1´-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio(II)

Ph_3PCl_2	dicloreto de trifenilfosfina
PG	grupo de proteção
$POCl_3$	oxicloreto de fósforo
PPTS	p-toluenossulfonato de piridínio
i-PrOH ou IPA	isopropanol
PS	poliestireno
RT ou rt	temperatura ambiente
SEM-Cl	cloreto de 2-(trimetisilil)etioximetila
SiO_2	óxido de sílica
$SnCl_2$	cloreto de estanho(II)
TBAF	fluoreto de tetra-*n*-butilamônio
TBAI	iodeto de tetra-*n*-butilamônio
TFA	ácido trifluoracético
THF	tetra-hidrofurano
THP	tetra-hidropirano
$TMSCHN_2$	trimetilsilildiazometano
$TMSCH_2N_3$	azida de trimetilsililmetila
T3P	anidrido do ácido propano fosfônico
TRIS	tris (hidroximetil) aminometano
pTsOH	ácido p-toluenossulfônico

IV. BIOLOGIA

[00137] Lisofosfolipídeos são mediadores lipídicos bioativos derivados de membrana. Lisofosfolipídeos incluem, mas não estão limitados a, ácido lisofosfatídico (1-acil-2-hidróxi-*sn*-glicero-3-fosfato; LPA), esfingosina 1-fosfato (S1P), lisofosfatidilcolina (LPC) e esfingosilfosforilcolina (SPC). Os lisofosfolipídeos afetam as funções celulares fundamentais que incluem proliferação, diferenciação, sobrevivência, migração, adesão, invasão e morfogênese celular. Essas funções influenciam muitos processos biológicos que incluem neurogênese, angiogênese, cicatrização de ferida, imunidade e carcinogênese.

[00138] LPA age através de conjuntos de receptores acoplados à proteína G específicos (GPCRs) de uma maneira autócrina e parácrina. LPA se ligando a seus GPCRs cognatos (LPA_1, LPA_2, LPA_3, LPA_4,

LPA_5, LPA_6) ativa vias de sinalização intracelular para produzir uma variedade de respostas biológicas.

[00139] Lisofosfolipídeos, tal como LPA, são espécies lipídicas quantitativamente menores, comparado com suas contrapartes fosfolipídeo maiores (por exemplo, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina e esfingomielina). LPA tem um papel como uma molécula efetora biológica, e tem uma faixa diversa de ações fisiológicas tais como, mas não limitado a, efeitos sobre a pressão sanguínea, ativação de plaqueta e contração do músculo liso, e uma variedade de efeitos celulares, que incluem crescimento celular, arredondamento celular, retração de neurito e formação de fibra de estresse da actina e migração celular. Os efeitos de LPA são predominantemente mediados por receptor.

[00140] Ativação dos receptores de LPA (LPA_1, LPA_2, LPA_3, LPA_4, LPA_5, LPA_6) com LPA faz a mediação de uma gama de cascatas de sinalização a jusante. Essas incluem, mas não estão limitadas a, ativação de proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK), inibição/ativação de adenilil ciclase (AC), ativação de fosfolipase C (PLC)/mobilização de Ca^{2+}, liberação de ácido araquidônico, ativação e Akt/PKB, e a ativação de GTPases, Rho, ROCK, Rac e Ras pequenas. Outras vias que são afetadas pela ativação de receptor de LPA incluem, mas não estão limitadas a, monofosfato de adenosina cíclica (cAMP), proteína 42 do ciclo de divisão celular/ligação ao GTP (Cdc42), proto-oncogene proteína serina/treonina cinase Raf (c-RAF), proto-oncogene proteína tirosina cinase Src (c-src), cinase regulada por sinal extracelular (ERK), cinase de adesão focal (FAK), fator de troca de nucleotídeo guanina (GEF), cinase glicogênio sintase (GSK3b), cinase c-jun amino-terminal (JNK), MEK, cadeia II leve da miosina (MLC II), fator kB nuclear (NF-kB), ativação de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), proteína cinase A (PKA), proteína cinase C (PKC), substrato 1 da toxina botulí-

nica C3 relacionada a ras (RAC1). A via real e ponto final atingido são dependentes de uma gama de variáveis que incluem uso de receptor, tipo de célula, nível de expressão de um receptor ou proteína de sinalização e concentração de LPA. Quase todas as células, tecidos e órgãos de mamífero coexpressam vários subtipos de receptor de LPA, o que indica que receptores de LPA sinalizam de uma maneira cooperativa. LPA_1, LPA_2 e LPA_3 compartilham similaridade de sequência de aminoácido ácido alta.

[00141] LPA é produzido a partir de plaquetas ativadas, adipócitos ativados, células de neurônio e outros tipos de célula. LPA do soro é produzido por múltiplas vias enzimáticas que envolvem monoacilglicerol cinase, fosfolipase A_1, fosfolipase A_2 secretora e lisofosfolipase D (lisoPLD), incluindo autotaxina. Várias enzimas estão envolvidas em degradação de LPA: lisofosfolipase, fosfatase de fosfato de lipídeo e LPA acil transferase tal como endofilina. Concentrações de LPA em soro humano são estimadas ser 1-5 μM. LPA no soro é ligada à albumina, lipoproteínas de baixa densidade, ou outras proteínas, que possivelmente protegem LPA de degradação rápida. Espécies moleculares de LPA com comprimentos de cadeia acila e saturação diferentes são de ocorrência natural, incluindo LPA 1-palmitoíla (16:0), 1-palmitoleoíla (16:1), 1-estearoíla (18:0), 1-oleoíla (18:1), 1-linoleoíla (18:2) e 1-araquidonila (20:4). LPA alquila quantitativamente menor tem atividades biológicas similares a LPA acila, e espécies de LPA diferentes ativam subtipos de receptor de LPA com eficácias variadas.

RECEPTORES DE LPA

[00142] LPA_1 (anteriormente chamado VZG-1/EDG-2/mrec1.3) acopla com três tipos de proteínas G, $G_{i/o}$, G_q e $G_{12/13}$. Através da ativação dessas proteínas G, LPA induz uma gama de respostas celulares através de LPA_1 incluindo, mas não limitado a: proliferação celular, ativação de elemento de resposta a soro (SRE), ativação de proteína ci-

nase ativada por mitógeno (MAPK), inibição de adenilil ciclase (AC), ativação de fosfolipase C (PLC), mobilização de Ca^{2+}, ativação de Akt e ativação de Rho.

[00143] Expressão ampla de LPA_1 é observada em camundongos adultos, com presença clara em testículos, cérebro, coração, pulmão, intestino delgado, estômago, baço, timo e músculo esqueletal. Similarmente, tecido humano também expressa LPA_1, ele está presente em cérebro, coração, pulmão, placenta, cólon, intestino delgado, próstata, testículo, ovário, pâncreas, baço, rim, músculo esqueletal e timo.

[00144] LPA_2 (EDG-4) também acopla com três tipos de proteínas G, $G_{i/o}$, G_q e $G_{12/13}$, para mediar sinalização celular induzida por LPA. Expressão de LPA_2 é observada nos testículos, rim, pulmão, timo, baço e estômago de camundongos adulto e nos testículos, pâncreas, próstata, timo, baço e leucócitos de sangue periférico humanos. Expressão de LPA_2 é suprarregulada em várias linhagens de célula de câncer, e várias variantes transcripcionais de LPA_2 humanas com mutações na região não traduzida 3' foram observadas. Deleção direcionada de LPA_2 em camundongos não mostrou quaisquer anormalidades fenotípicas óbvias, mas demonstrou uma perda significante de sinalização de LPA normal (por exemplo, ativação de PLC, mobilização de Ca^{2+} e formação de fibra de estresse) em culturas primárias de fibroblastos embriônicos de camundongo (MEFs). Criação de camundongos duplo-nulos *lpa1* (-/-) *lpa2* (-/-) revelou que muitas respostas induzidas por LPA, que incluem proliferação celular, inibição de AC, ativação de PLC, mobilização de Ca^{2+}, ativação de JKN e Akt, e formação de fibra de estresse, estão ausentes ou severamente reduzidas em MEFs duplo-nulos. Todas essas respostas, exceto inibição de AC (inibição de AC é quase abolida em LPA1 (-/-) MEFs), são apenas parcialmente afetadas ou em MEFs LPA_1 (-/-) ou LPA_2 (-/-). LPA_2 contribui para resposta de sinalização mediadas por LPA normais em pelo me-

nos alguns tipos de célula (Choi *e outros, Biochemica et Biophysica Acta* 2008, 1781, p531-539).

[00145] LPA_3 (EDG-7) é distinto de LPA_1 e LPA_2 em sua habilidade em acoplar com $G_{i/o}$ e G_q, mas não $G_{12/13}$ e é muito menos responsivo a espécies de LPA com cadeias acila saturadas. LPA_3 pode mediar sinalização induzida por LPA pleiotrópica que inclui ativação de PLC, mobilização de Ca^{2+}, inibição/ativação de AC e ativação de MAPK. Superexpressão de LPA_3 em células de neuroblastoma leva a alongamento de neurito, enquanto que de LPA_1 ou LPA_2 resulta em retração de neurito e arredondamento celular quando estimulados com LPA. Expressão de LPA_3 é observada em testículos, rim, pulmão, intestino delgado, coração, timo e cérebro de camundongos adultos. Em humanos, é encontrada no coração, pâncreas, próstata, testículos, pulmão, ovário e cérebro (córtex frontal, hipocampo e amigdala).

[00146] LPA_4 ($p2y_9$/GPR23) é de sequência divergente comparado com LPA_1, LPA_2 e LPA_3 com similaridade mais próxima com o receptor de fator de ativação de plaqueta (PAF). LPA_4 faz a mediação de mobilização de Ca^{2+} induzida por LPA e acúmulo de cAMP, e acoplamento funcional à proteína G Gs para ativação de AC, bem como acoplamento a outras proteínas G. O gene LPA4 é expresso no ovário, pâncreas, timo, rim e músculo esqueletal.

[00147] LPA_5 (GPR92) é um membro do agrupamento purino de GPCRs e é estruturalmente mais intimamente relacionado com LPA_4. LPA_5 é expresso em coração humano, placenta, baço, cérebro, pulmão e intestino. LPA^5 também mostra expressão muito alta no compartimento de linfócito CD8+ do trato gastrintestinal.

[00148] LPA_6 (p2y5) é um membro do agrupamento purino de GPCRs e é estruturalmente mais intimamente relacionado com LPA4. LPA6 é um receptor de LPA acoplado às vias de sinalização de G13/13-Rho e é expresso nas bainhas de raiz internas de folículos pi-

losos humanos.

Atividade Biológica Ilustrativa

Cicatrização de Ferida

[00149] Cicatrização de ferida normal ocorre através de uma sequência altamente coordenada de eventos em que fatores solúveis, celulares, e componentes de matriz agem em conjunto para reparar a lesão. A resposta de cicatrização pode ser descrita como acontecendo em quatro fases amplas, sobrepostas – hemóstase, inflamação, proliferação e remodelagem. Muitos fatores de crescimento e citocinas são liberados em um sítio de ferida para iniciar e perpetuar processos de cicatrização de ferida.

[00150] Quando feridos, os vasos sanguíneos danificados ativam plaquetas. As plaquetas ativadas desempenham papéis pivotais em processos de reparo subsequentes através da liberação de mediadores bioativos para induzir proliferação celular, migração celular, coagulação de sangue e angiogênese. LPA é um mediador do tipo que é liberado de plaquetas ativadas; isso induz agregação de plaquetas junto com efeitos mitogênicos/de migração sobre as células circundantes, tais como células endoteliais, células do músculo liso, fibroblastos e queratinócitos.

[00151] Aplicação tópica de LPA a feridas cutâneas em camundongos promove processos de reparo (fechamento de ferida e espessura neoepitelial aumentada) através do aumento da proliferação/migração celular sem afetar inflamação secundária.

[00152] Ativação de fibroblastos dermais por fatores de crescimento e citocinas leva à sua subsequente migração a partir das bordas da ferida para a matriz provisória formada pelo coágulo de fibrina com o que os fibroblastos proliferam a começam a restaurar a derme através da secreção e organização da matriz extracelular dermal característica (ECM). O número crescente de fibroblastos dentro da ferida e precipi-

tação contínua de ECM aumenta a rigidez da matriz ao aplicar forças fracionais pequenas ao tecido de granulação recém-formado. O aumento em estresse mecânico, em conjunto com fator de crescimento transformante β (TGFβ), induz expressão da actina de músculo liso α (α-SMA) e a subsequente transformação de fibroblastos em miofibroblastos. Miofibroblastos facilitam remodelagem de tecido de granulação por meio de contração de miofibroblastos e através da produção de componentes de ECM.

[00153] LPA regula muitas funções importantes de fibroblastos em cicatrização de ferida, incluindo proliferação, migração, diferenciação e contração. Proliferação de fibroblasto é requerida em cicatrização de ferida a fim de preencher uma ferida aberta. Em contraste, fibrose é caracterizada por proliferação e acúmulo intensos de miofibroblastos que sintetizam ativamente ECM e citocinas proinflamatórias. LPA pode ou aumentar ou suprimir a proliferação de tipos de célula importantes em cicatrização de ferida, tais como células epiteliais e endoteliais (EC), macrófagos, queratinócitos e fibroblastos. Um papel para LPA_1 em proliferação induzida por LPA foi provido pela observação que proliferação estimulada por LPA de fibroblastos isolados de camundongos nulos em receptor LPA_1 foi atenuada (Mills *e outros*, *Nat Rev. Cancer* 2003; 3: 582-591). LPA induz mudanças citoesqueletais que são integrais para adesão, migração, diferenciação e concentração de fibroblasto.

Fibrose

[00154] Lesão a tecido inicia uma série completa de respostas de cicatrização de ferida de hospedeiro; sem bem-sucedidas, essas respostas restauram estrutura e função de tecido normais. Se não, essas respostas podem levar à fibrose de tecido e perda de função.

[00155] Para a maioria de órgãos e tecidos, o desenvolvimento de fibrose envolve um grande número de eventos e fatores. Moléculas

envolvidas no desenvolvimento de fibrose incluem proteínas ou peptídeos (citocinas profibróticas, quimiocinas, metaloproteinases, etc.) e fosfolipídeos. Fosfolipídeos envolvidos no desenvolvimento de fibrose incluem fator de ativação de plaqueta (PAF), fosfatidil colina, esfingosina-1 fosfato (S1P) e ácido lisofosfatídico (LPA).

[00156] Várias distrofias musculares são caracterizadas por fraqueza e perda progressivas de massa muscular, e por fibrose extensiva. Foi mostrado que tratamento com LPA de mioblastos culturados induziu expressão significante de fator de crescimento de tecido conectivo (CTGF). CTFG induz subsequentemente expressão de colágeno, fibronectina e integrina e induz diferenciação desses mioblastos. Tratamento de uma variedade de tipos de célula com LPA induz indução reproduzível e de nível alto de CTGF (J.P. Pradere *e outros,* LPA_1 receptor activation promotes renal interstitial fibrosis, *J. Am. Soc. Nephrol*. 18 (2007) 3110–3118; N. Wiedmaier *e outros, Int J Med Microbiol*; 298(3-4):231-43, 2008). CTGF é uma citocina profibrótica, sinalizando a jusante e em paralelo com TGFβ.

[00157] Expressão de CTGF por células epiteliais gengivais, que estão envolvidas no desenvolvimento de fibromatose gengival, foi verificada ser exacerbada por tratamento com LPA (A. Kantarci, *e outros, J. Pathol*. 210 (2006) 59–66).

[00158] LPA está associado com progressão de fibrose hepática. *In vitro*, LPA induz proliferação de célula estrelada e hepatócito. Essas células ativadas são o principal tipo de célula responsável pelo acúmulo de ECM no fígado. Ainda, níveis de LPA no plasma aumentam durante a fibrose hepática induzida por CCl_4 em roedores ou em fibrose hepática induzida por vírus da hepatite C em humanos (N. Watanabe *e outro*., Plasma lysofosphatidic 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 *e outros*, *J. Clin. Gastroenterol*. 41

(2007) 616–623).

[00159] Um aumento de concentrações de fosfolipídeo no fluido de lavagem broncoalveolar em coelhos e roedores injetados com bleomicina foi reportado (K. Kuroda *e outros,* Fosfolipid concentration in lung lavage fluid as biomarker for pulmonary fibrosis, *Inhal. Toxicol*. 18 (2006) 389–393; K. Yasuda *e outros, Lung* 172 (1994) 91–102).

[00160] LPA está associado com doença cardíaca e remodelam miocardial. Níveis de LPA no soro estão aumentados após infarto do miocárdio em pacientes e LPA estimula proliferação de fibroblasto cardíaco e produção de colágeno em rato (*Chen e outros*. *FEBS Lett.* 2006 Ag 21;580(19):4737-45).

Fibrose Pulmonar

[00161] No pulmão, respostas de cicatrização de ferida aberrantes para lesão contribuem para a patogênese de doenças pulmonares fibróticas. Doenças pulmonares fibróticas, tal como fibrose pulmonar idiopática (IPF), estão associadas com morbidez e mortalidade altas.

[00162] LPA é um mediador importante de recrutamento de fibroblasto em fibrose pulmonar. LPA e LPA_1 desempenham papéis-chaves patogênicos em fibrose pulmonar. Atividade quimioatraente de fibroblasto desempenha um papel importante nos pulmões em pacientes com fibrose pulmonar. Efeitos profibróticos de estimulação de receptor LPA_1 são explicados por vazamento vascular mediado por receptor de LPA_1 e recrutamento de fibroblasto aumentado, ambos eventos profibróticos. A via de LPA-LPA_1 tem um papel na mediação de migração de fibroblasto e vazamento vascular em IPF. O resultado final é o processo de cicatrização aberrante que caracteriza essa condição fibrótica.

[00163] O receptor LPA_1 é o receptor de LPA mais altamente expresso em fibroblastos obtidos de pacientes com IPF. Ainda, BAL obtido a partir de pacientes IPF induziu quimiotaxia de fibroblastos de

pulmão fetal humano que foi bloqueada pelo antagonista de receptor LPA_1-LPA_3 Ki16425. Em um modelo de camundongo de lesão pulmonar induzida por bleomicina experimental, foi mostrado que níveis de LPA eram muito altos em amostras de lavagem broncoalveolar comparado com controles não expostos. Camundongos com LPA_1 inativo foram protegidos de fibrose após provocação com bleomicina com acúmulo de fibroblasto e vazamento vascular reduzidos. Em indivíduos humanos com IPF, níveis de LPA altos foram observados em amostras de lavagem broncoalveolar comparado com controles saudáveis. Atividade quimiotática de fibroblasto aumentada nessas amostras foi inibida pelo Ki16425 indicando que migração de fibroblasto é mediada pela via do(s) receptor(es) de LPA-LPA (Tager *e outros*. *Nature Medicine*, **2008**, *14*, 45-54).

[00164] A via de LPA-LPA_1 é crucial em recrutamento de fibroblasto e vazamento pulmonar em fibrose pulmonar.

[00165] Ativação de TGF-β latente pela integrina αvβ6 desempenha um papel crítico no desenvolvimento de lesão e fibrose pulmonar (*Munger e outros. Cell,* vol. 96, 319-328, 1999). LPA induz ativação de TGF-β mediada por αvβ6 em células epiteliais de pulmão humano (*Xu e outros. Am. J. Pathology*, **2009**, *174*, 1264-1279). A ativação de TGF-β mediada por αvβ6 é mediada pelo receptor de LPA2. Expressão do receptor de LPA_2 é aumentada em células epiteliais e células mesenquimais em áreas de fibrose pulmonar de pacientes IPF comparado com o tecido pulmonar humano normal. A via de LPA-LPA_2 contribui para a ativação da via de TGF-β em fibrose pulmonar. Em algumas modalidades, compostos que inibem LPA_2 mostram eficácia no tratamento de fibrose pulmonar. Em algumas modalidades, os compostos que inibem ambos LPA_1 e LPA_2 mostram eficácia melhorada no tratamento de fibrose pulmonar comparado com compostos que inibem apenas LPA_1 ou LPA_2.

[00166] O antagonista de LPA_1 BMS-986020 foi mostrado reduzir significantemente a taxa de declínio de FVC (capacidade vital forçada) em um teste clínico de 26 semanas em pacientes IPF (Palmer e outros, *Chest*, **2018**, *154*, 1061-1069).

Fibrose Renal

[00167] LPA e LPA_1 estão envolvidos na etiologia de fibrose renal. LPA tem efeitos sobre ambas proliferação e contração de células mesangiais glomerulares e então foi implicado em glomerulonefrite proliferativa (C.N. Inoue, *e outros, Clin. Sci*. (Colch.) **1999**, *96*, 431-436). Em um modelo animal de fibrose renal [obstrução ureteral unilateral (UUO)], foi constatado que receptores de LPA renais são expressos sob condições basais com uma ordem de expressão de LPA_2>LPA_3= LPA_1>>LPA_4. Esse modelo imita de uma maneira acelerada o desenvolvimento de fibrose renal incluindo inflamação renal, ativação de fibroblasto e acúmulo de matriz extracelular no tubulointerstício. UUO induziu significantemente expressão de receptor de LPA_1. Isso foi em paralelo com produção de LPA renal (aumento de 3,3 vezes) em meio condicionado a partir de explantes de rim. Rins contralaterais não exibiram quaisquer mudanças significantes em liberação de LPA e expressão de receptores de LPA. Isso mostra que um pré-requisito para uma ação de LPA em fibrose é satisfeito: produção de um ligante (LPA) e indução de um de seus receptores (o receptor de LPA_1) (J.P. Pradere *e outros, Biochimica et Biophysica Acta*, **2008**, *1781*, 582-587).

[00168] Em camundongos onde o receptor LPA_1 foi inativado (LPA_1 (−/−), o desenvolvimento de fibrose renal foi significantemente atenuado. Camundongos UUO tratados com o antagonista de receptor de LPA Ki16425 lembraram muito o perfil de camundongos (LPA_1 (−/−).

[00169] LPA pode participar em acúmulo intraperitoneal de monócito/macrófagos e LPA pode induzir expressão da citocina profibrótica

CTGF em culturas primárias de fibroblastos humanos (J.S. Koh *e outros, J. Clin. Invest*., **1998**, *102*, 716–727).

[00170] Tratamento com LPA de uma linhagem de célula renal epitelial de camundongos, MCT, induziu um aumento rápido na expressão da citocina prefibrótica CTGF. CTGF desempenha um papel crucial em fibrose tubulointersticial (TIF) induzida por UUO, e está envolvida na atividade prefibrótica de TGFβ. Essa indução foi quase completamente suprimida por cotratmento com o antagonista de receptor de LPA Ki16425. Em um aspecto, a atividade profibrótica de LPA em rim resulta de uma ação direta de LPA sobre células renais envolvendo indução de CTGF.

Fibrose Hepática

[00171] LPA está implicado em doença e fibrose hepática. Níveis de LPA no plasma e autotaxina no soro (enzima responsável por produção de LPA) estão elevados em pacientes com hepatite e modelos de animal de lesão hepática em correlação com fibrose aumentada. LPA também regula função de célula hepática. Receptores de LPA_1 e LPA_2 são expressos por células estreladas hepáticas de camundongo e LPA estimula migração de miofibroblastos hepáticos.

Fibrose Ocular

[00172] LPA está envolvido em cicatrização de ferida no olho. Receptores de LPA_1 e LPA_3 são detectáveis nas células epiteliais da córnea de coelho normais, queratinócitos e células endoteliais e expressão de LPA_1 e LPA_3 é aumentada em células epiteliais da córnea seguindo lesão.

[00173] LPA e seus homólogos estão presentes no humor aquoso e no fluido da glândula lacrimal do olho do coelho e esses níveis são aumentados em um modelo de lesão da córnea de coelho.

[00174] LPA induz formação de fibra de estresse da actina em células endoteliais e epiteliais da córnea de coelho e promove contração

de fibroblastos da córnea. LPA também estimula proliferação de células epiteliais pigmentadas retinais humanas.

Fibrose Cardíaca

[00175] LPA está implicado em infarto do miocárdio e fibrose cardíaca. Níveis de LPA no soro são aumentados em pacientes seguindo infarto do miocárdio (MI) e LPA estimula proliferação e produção de colágeno (fibrose) por fibroblastos cardíacos de rato. Ambos receptores de LPA_1 e LPA_3 são altamente expressos em tecido cardíaco humano.

Tratamento de Fibrose

[00176] Em um aspecto, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado para tratar ou prevenir fibrose em um mamífero. Em um aspecto, um composto de Fórmula (i), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado para tratar fibrose de um órgão ou tecido em um mamífero. Em um aspecto está um método para prevenção de uma condição de fibrose em um mamífero, o método compreendendo administrar ao mamífero sob risco de desenvolver uma ou mais condições de fibrose uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em um aspecto, o mamífero foi exposto a uma ou mais condições ambientais que são conhecidas aumentar o risco de fibrose de um órgão ou tecido. Em um aspecto, o mamífero foi exposto a uma ou mais condições ambientais que são conhecidas aumentar o risco de fibrose do pulmão, fígado ou rim. Em um aspecto, o mamífero tem uma predisposição genética a desenvolvimento de fibrose de um órgão ou tecido. Em um aspecto, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a um mamífero para prevenir ou minimizar cicatrização seguindo lesão. Em um aspecto, lesão inclui cirurgia.

[00177] O termo "fibrose" ou "distúrbio de fibrose", como aqui usa-

do, se refere a condições que estão associadas com o acúmulo anormal de células e/ou fibronectina e/ou colágeno e/ou recrutamento de fibroblasto aumentado e incluem, mas não estão limitadas a, fibrose de órgãos ou tecidos individuais tais como coração, rim, fígado, articulações, pulmão, tecido pleural, tecido peritoneal, pele, córnea, retina, músculo-esqueletal e trato digestivo.

[00178] Doenças, distúrbios ou condições exemplares que envolvem fibrose incluem, mas não estão limitados a: doenças pulmonares associadas com fibrose, por exemplo, fibrose pulmonar idiopática, fibrose pulmonar secundária a doença inflamatória sistêmica tais como artrite reumatoide, escleroderma, lúpus, alveolite fibrosante criptogênica, fibrose induzida por radiação, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), escleroderma, asma crônica, silicose, fibrose pulmonar ou pleural induzida por asbestos, lesão pulmonar aguda e desconforto respiratório agudo (incluindo por pneumonia bacteriana, induzida por trauma, induzida por pneumonia viral, induzida por ventilador, induzida por sepse não pulmonar e induzida por aspiração); nefropatias crônicas associadas com lesão/fibrose (fibrose renal), por exemplo, glomerulonefrite secundária a doenças inflamatórias sistêmicas tais como lúpus e escleroderma, diabetes, nefrite glomerular, esclerose glomerular segmental focal, nefropatia por IgA, hipertensão, aloenxerto e Alport; fibrose intestinal, por exemplo, escleroderma, e fibrose intestinal induzida por radiação; fibrose hepática, por exemplo, cirrose, fibrose hepática induzida por álcool, esteatoepatite não alcoólica (NASH), lesão do duto biliar, cirrose biliar primária, fibrose hepática induzida por infecção ou viral (por exemplo, infecção por HCV crônica) e hepatite autoimune; fibrose da cabeça e pescoço, por exemplo, induzida por radiação; cicatrização da córnea, por exemplo, LASIK (queratomileuse *in situ* assistida por *laser*), transplante de córnea e trabeculectomia; cicatrização hipertrófica e queloides, por exemplo, induzida por quei-

madura ou cirúrgica; e outras doenças fibróticas, por exemplo, sarcoidose, escleroderma, lesão/fibrose do cordão espinhal, mielofibrose, restenose vascular, aterosclerose, arteriosclerose, granulomatose de Wegener, doença do tecido conectivo mista e doença de Peyronie.

[00179] Em um aspecto, um mamífero sofrendo de uma das doenças, distúrbios ou condições não limitantes que seguem se beneficiará da terapia com um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo: aterosclerose, trombose, doença cardíaca, vasculite, formação de tecido cicatricial, restenose, flebite, COPD (doença pulmonar obstrutiva crônica), hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar, inflamação pulmonar, adesões intestinais, fibrose da bexiga e cistite, fibrose das passagens nasais, sinusite, inflamação mediada por neutrófilos e fibrose mediada por fibroblastos.

[00180] Em um aspecto, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a um mamífero com fibrose de um órgão ou tecido ou com uma predisposição a desenvolvimento de fibrose de um órgão ou tecido com um ou mais agentes que são usados para tratar fibrose. Em um aspecto, o um ou mais agentes incluem corticosteroides. Em um aspecto, o um ou mais agentes incluem imunossupressores. Em um aspecto, o um ou mais agentes incluem antagonistas de célula B. Em um aspecto, o um ou mais agentes incluem uteroglobina.

[00181] Em um aspecto, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado para tratar um distúrbio dermatológico em um mamífero. O termo "distúrbio dermatológico", como aqui usado, se refere a um distúrbio de pele. Tais distúrbios dermatológicos incluem, mas não estão limitados a, distúrbios proliferativos ou inflamatórios da pele tais como dermatite atópica, distúrbios bolhosos, colagenose, psoríase, escleroderma, lesões psoriáticas, dermatite, dermatite de contato, eczema, urticária, rosácea, cicatriza-

ção de ferida, cicatrização, cicatrização hipertrófica, queloides, Doença de Kawasaki, rosácea, Síndrome de Sjogren-Larsso, urticária. Em um aspecto, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado para tratar esclerose sistêmica.

Dor

[00182] Uma vez que LPA é liberado seguindo lesão a tecido, LPA_1 desempenha um papel importante no início de dor neuropática. LPA1, diferente de LPA2 ou LPA3, é expresso em ambos gânglio da raiz dorsal (DRG) e neurônios da raiz dorsal. Usando o oligodesoxinucleotídeo de antissentido (AS-ODN) para LPA_1 e camundongo nulo em LPA_1, foi constatado que alodinia mecânica e hiperalgesia induzidas por LPA são mediadas de uma maneira dependente de LPA_1. LPA_1 e ativação de Rho-ROCK a jusante desempenham um papel na iniciação de sinalização de dor neuropática. Pretratamento com a exoenzima C3 de *Clostridium botulinum* (BoTXC3, inibidor de Rho) ou Y-27632 (inibidor de ROCK) aboliu completamente a alodinia e hiperalgesia em camundongos com nervo lesionado. LPA também induziu desmielinação da raiz dorsal, que foi prevenida por BoTXC3. A desmielinação da raiz dorsal por lesão não foi observada em camundongos nulos em LPA1 ou camundongos do tipo selvagem injetados com AS-ODN. Sinalização de LPA parece induzir marcadores de dor neuropática importantes tal como proteína cinase Cγ (PKCγ) e uma subunidade α2δ1 de canal de cálcio fechada pela tensão (Ca α2δ1) de uma maneira dependente de LPA_1 e Rho (M. Inoue *e outros*, Initiation of neuropathic pain requires lysofosphatidic acid receptor Signaling, *Nat. Med*. 10 (2004) 712–718).

[00183] Em um aspecto, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado no tratamento de dor em um mamífero. Em um aspecto, a dor é dor aguda ou dor crônica. Em um aspecto, a dor é dor neuropática.

[00184] Em um aspecto, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado para tratamento de fibromialgia. Em um aspecto, fibromialgia deriva da formação de tecido cicatricial fibroso em músculos contráteis (voluntários). Fibrose liga o tecido e inibe fluxo sanguíneo, resultando em dor.

Câncer

[00185] Sinalização de receptor de lisofosfolipídeo desempenha um papel na etiologia de câncer. Ácido lisofosfatídico (LPA) e seus receptores acoplados à proteína G (GPCRs) LPA1, LPA2 e/ou LPA3 desempenham um papel no desenvolvimento de vários tipos de cânceres. O início, progressão e metástase de câncer envolvem vários processos concorrentes e sequenciais incluindo proliferação e crescimento celular, sobrevivência e antiapoptose, migração de células, penetração de células estranhas em camadas celulares definidas e/ou órgãos e promoção de angiogênese. O controle de cada um desses processos por sinalização de LPA em condições fisiológicas e patofisiológicas enfatiza a utilidade terapêutica potencial de modulação das vias de sinalização de LPA para o tratamento de câncer, especialmente no nível dos receptores de LPA ou ATX/lisoPLD. A autotaxina (ATX) é uma enzima prometastática inicialmente isolada do meio condicionado de células de melanoma humanas que estimula uma miríade de atividades biológicas, incluindo angiogênese e a promoção de crescimento celular, migração, sobrevivência e diferenciação através da produção de LPA (*Mol. Cancer Ther.* 2008;7(10):3352–62).

[00186] LPA sinaliza através de seus próprios GPCRs levando à ativação de vias efetoras a jusante múltiplas. Tais vias efetoras a jusante desempenham um papel em câncer. LPA e seus GPCRs são ligados a câncer através de principais vias de sinalização oncogênicas.

[00187] LPA contribui para tumorigênese ao aumentando a motilidade e invasividade de células. LPA tem estado implicado no início ou

progressão de câncer ovariano. LPA está presente em concentrações significantes (2-80 μM) no fluido ascítico de pacientes com câncer ovariano. Células de câncer ovariano produzem constitutivamente quantidades aumentadas de LPA comparado com células epiteliais da superficie ovariana normais, as precursoras de câncer epitelial ovariano. Níveis de LPA elevados são também detectados em plasma de pacientes com cânceres ovarianos em estágio inicial comparado com controles. Receptores de LPA (LPA_2 e LPA_3) são também expressos em excesso em células de câncer ovariano comparado com células epiteliais da superfície ovariana normais. LPA estimula expressão de Cox-2 através da ativação transcripcional e aumento pós-transcripcional de mRNA de Cox-2 em células de câncer ovariano. Prostaglandinas produzidas por Cox-2 têm estado implicadas em vários cânceres humanos e inibição farmacológica de atividade de Cox-2 reduz desenvolvimento de câncer de cólon e diminui o tamanho e número de adenomas em pacientes com polipose adenomatosa familiar. LPA também tem estado implicado no início ou progressão de câncer de próstata, câncer de mama, melanoma, câncer de cabeça e pescoço, câncer de intestino (câncer colorretal), câncer da tireoide e outros cânceres (Gardell *e outros*, *Trends in Molecular Medicine*, vol. 12, no. 2, p 65-75, 2006; Ishii *e outros*, *Annu. Rev. Biochem*, 73, 321-354, 2004; Mills *e outros, Nat. Rev. Cancer*, 3, 582-591, 2003; Murph *e outros, Biochimica et Biophysica Acta*, 1781, 547-557, 2008).

[00188] As respostas celulares a LPA são mediadas através dos receptores de ácido lisofosfatídico. Por exemplo, receptores de LPA fazem a mediação de ambos migração de e invasão por linhagens de célula de câncer pancreático: um antagonista de LPA_1 e LPA_3 (Ki16425) e siRNA específico de LPA_1 bloquearam efetivamente migração *in vitro* em resposta a LPA e fluido peritoneal (ascite) de pacientes com câncer pancreático; ainda, Ki16425 bloqueou a atividade de

invasão induzida por LPA e induzida por ascites de uma linhagem de célula de câncer pancreático metastático altamente peritoneal (Yamada *e outros*, *J. Biol. Chem*., 279, 6595-6605, 2004).

[00189] Linhagens de célula de carcinoma colorretal mostram expressão significante de mRNA de LPA_1 e respondem a LPA através de migração celular e produção de fatores angiogênicos. Superexpressão de receptores de LPA tem um papel na patogênese de câncer da tireoide. LPA_3 foi originalmente clonado a partir de células de câncer de próstata, concordante com a habilidade de LPA em induzir proliferação autócrina de células de câncer de próstata.

[00190] LPA tem papéis estimuladores em progressão de câncer em muitos tipos de câncer. LPA é produzido a partir de e induz proliferação de linhagens de célula de câncer de próstata. LPA induz proliferação, migração, adesão de célula DLD1 de carcinoma de cólon humano e secreção de fatores angiogênicos através de sinalização de LPA_1. Em outras linhagens de célula de carcinoma de colón humano (HT29 e WiDR), LPA aumenta proliferação de células e secreção de fatores angiogênicos. Em outras linhagens de célula de câncer de cólon, ativação de receptor de LPA_2 e LPA_3 resulta em proliferação das células. A manipulação genética ou farmacológica de metabolismo de LPA, bloqueio específico de sinalização de receptor e/ou inibição de vias de transdução de sinal a jusante, representa abordagens para terapias para câncer.

[00191] Foi reportado que LPA e outros fosfolipídeos estimulam expressão de interleucina-8 (IL-8) em linhagens de célula de câncer ovariano. Em algumas modalidades, concentrações altas de IL-8 em câncer ovariano se correlacionam com resposta inicial pobre à quimioterapia e com prognóstico pobre, respectivamente. Em modelos de animal, expressão de IL-8 e outros fatores de crescimento tal como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) está associada com tumo-

rigenicidade aumentada, formação de ascite, angiogênese e invasividade de células de câncer ovariano. Em alguns aspectos, IL-8 é um modulador de progressão de câncer, resistência a fármaco e prognóstico em câncer ovariano importante. Em algumas modalidades, um composto de Fórmula (I) inibe ou reduz expressão de IL-8 em linhagens de célula de câncer ovariano.

[00192] Em um aspecto, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado no tratamento de câncer. Em um aspecto, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado no tratamento de doença proliferativa maligna e benigna. Em um aspecto, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado para prevenir ou reduzir proliferação de células de tumor, invasão e metástase de carcinomas, mesotelioma pleural (Yamada, *Cancer Sci*., 2008, 99(8), 1603-1610) ou mesotelioma peritoneal, dor de câncer, metástase óssea (Boucharaba *e outros*, *J. Clin. Invest*., 2004, 114(12), 1714-1725; Boucharaba *e outros*, *Proc. Natl. acad. Sci*., 2006, 103(25) 9643-9648). Em um aspecto está um método de tratamento de câncer em um mamífero, o método compreendendo administrar ao mamífero um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um segundo agente terapêutico, em que o segundo agente terapêutico é um agente anticâncer.

[00193] O termo "câncer", como aqui usado, se refere a um crescimento anormal de células que tendem a proliferar de uma maneira descontrolada e, em alguns casos, metastatizar (espalhar). Os tipos de câncer incluem, mas não estão limitados a, tumores sólidos (tais como aqueles de bexiga, intestino, cérebro, mama, endométrio, coração, rim, pulmão, tecido linfático (linfoma), ovário, pâncreas ou outro órgão endócrino (tireoide), próstata, pele (melanoma ou câncer de célula basal) ou tumores hematológicos (tais como as leucemias) em qualquer es-

tágio da doença com ou sem metástases.

[00194] Exemplos não limitantes adicionais de cânceres incluem leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, câncer anal, câncer de apêndice, astrocitomas, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma de célula basal, câncer do duto da bile, câncer de bexiga, câncer ósseo (osteossarcoma e histiocitoma fibroso maligno), glioma do tronco cerebral, tumores cerebrais, tumores cerebrais e do cordão espinhal, câncer de mama, tumores brônquicos, linfoma de Burkitt, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielógena crônica, câncer de cólon, câncer colorretal, craniofaringioma, linfoma de célula T cutâneo, tumores embrionários, câncer endometrial, ependimoblastoma, ependimoma, câncer esofageal, família de tumores de sarcoma de ewing, câncer do olho, retinoblastoma, câncer da vesícula, câncer gástrico (estômago), tumor carcinoide gastrintestinal, tumor estromal gastrintestinal (GIST), tumor de célula estromal gastrintestinal, tumor de célula germinativa, glioma, leucemia de célula pilosa, câncer de cabeça e pescoço, câncer hepatocelular (fígado), linfoma de Hodgkin, câncer hipofaringeal, melanoma intraocular, tumores de célula da ilhota (pâncreas endócrino), sarcoma de Kaposi, câncer de rim, histiocitose de célula de Langerhans, câncer laringeal, leucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielógena crônica, leucemia de célula pilosa, câncer de fígado, câncer de pulmão de células nãos pequenas, câncer de pulmão de pequenas células, linfoma de Burkitt, linfoma de célula T cutâneo, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, linfoma, macroglobulinemia de Waldenström, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, mesotelioma, câncer de boca, leucemia mielógena crônica, leucemia mieloide, mieloma múltiplo, câncer nasofaringeal, neuroblastoma, linfoma não Hodgkin, câncer de pulmão de não pequenas células, câncer oral, câncer orofaringeal, osteossarco-

ma, histiocitoma fibroso maligno do osso, câncer ovariano, câncer epitelial ovariano, tumor de célula germinativa ovariano, tumor ovariano de potencial maligno baixo, câncer pancreático, papilomatose, câncer paratireoide, câncer de pênis, câncer faringeal, tumores parenquimais pineais de diferenciação intermediária, pineoblastoma e tumores neuroectodermais primitivos supratentoriais, tumor da pituitária, neoplasma de célula do plasma/mieloma múltiplo, blastoma pleuropulmonar, linfoma do sistema nervoso central primário, câncer de próstata, câncer retal, câncer de célula renal (rim), retinoblastoma, rabdomiossarcoma, câncer da glândula salivar, sarcoma, família de tumores de sarcoma de Ewing, sarcoma de kaposi, síndrome de Sézary, câncer de pele, câncer de pulmão de pequenas células, câncer de intestino delgado, sarcoma de tecido mole, carcinoma de célula escamosa, câncer de estômago (gástrico), tumores neuroectodermais primitivos supratentoriais, linfoma de célula T, câncer testicular, câncer uterino, sarcoma uterino, câncer vaginal, câncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenström, tumor de Wilm.

[00195] As concentrações aumentadas de LPA e vesículas em ascites de pacientes com câncer ovariano e efusões de câncer de mama indicam que ele poderia ser um marcador de diagnóstico precoce, um indicador de prognóstico ou um indicador de resposta à terapia (Mills *e outros*, *Nat. Rev. Cancer*., 3, 582-591, 2003; Sutphen *e outros*, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 13, 1185-1191, 2004). As concentrações de LPA são consistentemente maiores em amostras de ascites do que em amostras de plasma correspondentes.

[00196] Inibidores da via de LPA (por exemplo, um antagonista de LPA1) foram recentemente mostrados ser agentes antifibróticos quimiopreventivos no tratamento de carcinoma hepatocelular em um modelo de rato (Nakagawa e outros, *Cancer Cell*, **2016**, 30, 879-890).

Distúrbios Respiratórios e Alérgicos

[00197] Em um aspecto, LPA é um contribuinte para patogênese de doenças respiratórias. Em um aspecto, a doença respiratória é asma. Efeitos proinflamatórios de LPA incluem desgranulação de mastócitos, contração de células do músculo liso e liberação de citocinas a partir de células dendríticas. Células de músculo liso das vias aéreas, células epiteliais e fibroblastos pulmonares todos mostram respostas a LPA. LPA induz a secreção de IL-8 a partir de células epiteliais brônquicas humanas. IL-8 é encontrado em concentrações aumentadas em fluidos de BAL de pacientes com asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, sarcoidose pulmonar e síndrome do desconforto respiratório agudo e IL-8 foi mostrado exacerbar inflamação das vias aéreas e remodelagem das vias aéreas de asmáticos. Receptores de LPA_1, LPA_2 e LPA_3 todos foram mostrados contribuir para produção de IL-8 induzida por LPA. Estudos clonando GPCRs múltiplos que são ativados por LPA permitiram a demonstração da presença de mRNA para o LPA_1, LPA_2 e LPA_3 no pulmão (J.J.A. Contos *e outros, Mol. Pharmacol*. 58, 1188-1196, 2000).

[00198] A liberação de LPA a partir de plaquetas ativadas em um sítio de lesão e sua habilidade em promotor proliferação e concentração de fibroblastos são elementos de LPA como um mediador de reparo de ferida. No contexto de doença das vias aéreas, a asma é uma doença inflamatória onde processos de "reparo" das vias aéreas inapropriados levam à "remodelagem" estrutural das vias aéreas. Na asma, as células das vias aéreas são submetidas à lesão contínua devido a uma variedade de insultos, incluindo alérgenos, poluentes, outros agentes ambientais inalados, bactérias e vírus, levando à inflamação crônica que caracteriza a asma.

[00199] Em um aspecto, no indivíduo asmático, a liberação de mediadores de reparo normais, incluindo LPA, é exagerada ou as ações dos mediadores de reparo são inapropriadamente prolongadas levan-

do à remodelagem das vias aéreas inapropriada. Elementos estruturais principais das vias aéreas remodeladas observados em asma incluem uma lâmina reticular espessa (a estrutura do tipo membrana de base logo abaixo das células epiteliais das vias aéreas), números e ativação aumentados de miofibroblastos, espessamento da camada de músculo liso, números aumentados de glândulas de muco e secreções de muco e alterações no tecido conectivo e leito capilar por toda a parede das vias aéreas. Em um aspecto, LPA contribui para essas mudanças estruturais nas vias aéreas. Em um aspecto, LPA está envolvido em hiper-responsividade das vias aéreas aguda em asma. O lúmen das vias aéreas asmáticas remodeladas é mais estreito devido ao espessamento da parede das vias aéreas, dessa maneira diminuindo o fluxo de ar. Em um aspecto, LPA contribui para a remodelagem estrutural a longo prazo e a hiper-responsividade aguda das vias aéreas asmáticas. Em um aspecto, LPA contribui para a hiper-responsividade que é um elemento principal de exacerbações agudas de asma.

[00200] Em adição às respostas celulares mediadas por LPA, vários dos componentes da via de sinalização de LPA levando a essas respostas são relevantes para asma. Suprarregulagem do receptor de EGF é induzida por LPA e é também vista em vias aéreas asmáticas (M. Amishima *e outros*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 157, 1907– 1912, 1998). Inflamação crônica é um contribuinte para asma, e vários dos fatores de transcrição que são ativados por LPA são conhecidos estar envolvidos em inflamação (Ediger e outros, Eur. Respir. J 21:759-769, 2003).

[00201] Em um aspecto, a proliferação e contração de fibroblastos e secreção de matriz extracelular estimuladas por LPA contribuem para as características fribroproliferativas de outras doenças das vias aéreas, tais como fibrose peribronquiolar presente em bronquite crônica, enfisema e doença pulmonar intersticial. Enfisema está também asso-

ciado com uma fibrose leve da parede alveolar, uma característica que é acreditada representar uma tentativa de reparar dano alveolar. Em um outro aspecto, LPA desempenha um papel nas doenças pulmonares intersticiais fibróticas e bronquiolite obliterante, onde ambos colágeno e miofibroblastos são aumentados. Em um outro aspecto, LPA está envolvido em várias das muitas síndromes que constituem doença pulmonar obstrutiva crônica.

[00202] Administração de LPA *in vivo* induz hiper-responsividade das vias aéreas, respostas de coceira-arranhão, infiltração e ativação de eosinófilos e neutrófilos, remodelagem vascular e respostas flexoras nociceptivas. LPA também induz liberação de histamina a partir de mastócitos de camundongo e rato. Em uma reação alérgica aguda, a histamina induz várias respostas, tal como contração de músculo liso, exudação de plasma e produção de muco. Exudação de plasma é importante nas vias aéreas, porque o vazamento e o subsequente edema de parede das vias aéreas contribuem para o desenvolvimento de hiper-responsividade das vias aéreas. Exudação de plasma progride para inchaço conjuntival em distúrbios alérgico ocular e bloqueio nasal em rinite alérgica (Hashimoto *e outros*, *J Pharmacol Sc*i 100, 82 – 87, 2006). Em um aspecto, exudação de plasma induzida por LPA é mediada por liberação de histamina a partir de mastócitos por meio de um ou mais receptores de LPA. Em um aspecto, o(s) receptor(es) de LPA inclui LPA_1 e/ou LPA_3. Em um aspecto, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado no tratamento de vários distúrbios alérgicos em um mamífero. Em um aspecto, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado no tratamento de doenças, distúrbios ou condições respiratórias em um mamífero. Em um aspecto, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado no tratamento de asma em um mamífero. Em um aspecto, um

composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado no tratamento de asma crônica em um mamífero.

[00203] O termo "doença respiratória", como aqui usado, se refere a doenças que afetam os órgãos que estão envolvidos na respiração, tais como o nariz, garganta, laringe, tubos eustaquianos, traqueia, brônquios, pulmões, músculos relacionados (por exemplo, diafragma e intercostais) e nervos. Doenças respiratórias incluem, mas não estão limitadas a, asma, síndrome do desconforto respiratório agudo e asma alérgica (extrínseca), asma não alérgica (intrínseca), o asma severa aguda, asma crônica, asma clínica, asma noturna, asma induzida por alérgeno, asma sensível à aspirina, asma induzida por exercício, hiperventilação isocápnica, asma de início na criança, asma de início no adulto, asma variante da tosse, asma ocupacional, asma resistente a esteroide, asma sazonal, rinite alérgica sazonal, rinite alérgica perene, doença pulmonar obstrutiva crônica, incluindo bronquite crônica ou enfisema, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar intersticial e/ou inflamação das vias aéreas e fibrose cística e hipoxia.

[00204] O termo "asma" como aqui usado se refere a qualquer distúrbio dos pulmões caracterizado por variações em fluxo de gás pulmonar associado com constrição das vias aéreas de qualquer causa (intrínseca, extrínseca ou ambas; alérgica ou não alérgica). O termo asma pode ser usado com um ou mais adjetivos para indicar a causa.

[00205] Em um aspecto, é apresentado aqui o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, no tratamento ou prevenção de doença pulmonar obstrutiva crônica em um mamífero compreendendo administrar ao mamífero pelo menos uma de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Ainda, doença pulmonar obstrutiva crônica inclui, mas não está limitada a, bronquite crônica ou enfisema, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar in-

tersticial e/ou inflamação das vias aéreas e fibrose cística.

Sistema Nervoso

[00206] O sistema nervoso é um principal local para expressão de LPA_1; lá ele é espacialmente e temporariamente regulado durante todo o desenvolvimento do cérebro. Oligodendrócitos, as células mielinizantes no sistema nervoso central (CNS), expressam LPA_1 em mamíferos. Ainda, células Schwann, as células mielinizantes do sistema nervoso periférico, também expressam LPA_1, que está envolvido em regulagem de sobrevivência e morfologia de célula Schwann. Essas observações identificam funções importantes para sinalização de LPA mediada por receptor em neurogênese, sobrevivência celular e mielinação.

[00207] Exposição de linhagens de célula do sistema nervoso periférico a LPA produz uma retração rápida de seus processos resultando em arredondamento celular, que era, em parte, mediado por polimerização do citoesqueleto da actina. Em um aspecto, LPA causa degeneração neuronal sob condições patológicas quando a barreira sangue-cérebro é danificada e componentes do soro vazam para o cérebro (Moolenaar, *Curr. Opin. Cell Biol*. 7:203-10, 1995). Linhagens de célula de neuroblasto do CNS imortalizadas do córtex cerebral também desempenham respostas de retração à exposição a LPA através de ativação de Rho e interações de actomiosina. Em um aspecto, LPA está associado com dano neural pós-isquêmico (*J. Neurochem*. 61, 340, 1993; *J. Neurochem*., 70:66, 1998).

[00208] Em um aspecto, é provido um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento ou prevenção de um distúrbio do sistema nervoso central em um mamífero. O termo "distúrbio do sistema nervoso", como aqui usado, se refere a condições que alteram a estrutura ou função do cérebro, cordão espinhal ou sistema nervoso periférico, incluindo, mas não limitado a, Doença de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, aci-

dente vascular cerebral, esclerose múltipla, neuropatias, Doença de Parkinson, aquelas encontradas após trauma por contusão ou cirúrgico (incluindo disfunção cognitiva pós-cirúrgica e lesão ao cordão espinhal ou tronco cerebral), bem como os aspectos neurológicos de distúrbios tal como doença do disco degenerativo e ciática.

[00209] Em um aspecto, é provido um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento ou prevenção de um distúrbio do CNS em um mamífero. Distúrbios do CNS incluem, mas não estão limitados a, esclerose múltipla, Doença de Parkinson, doença de Alzheimer, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, isquemia retinal, disfunção cognitiva pós-cirúrgica, enxaqueca, neuropatia periférica/dor neuropática, lesão ao cordão espinhal, edema cerebral e lesão à cabeça.

Distúrbios Cardiovasculares

[00210] Fenótipos cardiovasculares observados após deleção direcionada de receptores lisofosfolipídicos revelam papéis importantes para sinalização de lisofosfolipídeo no desenvolvimento e maturação de vasos sanguíneos, formação de placas ateroscleróticas e manutenção de taxa cardíaca (Ishii, I. *e outros*. *Annu. Rev. Biochem*. 73, 321–354, 2004). Angiogênese, a formação de novas redes capilares a partir da vasculatura preexistente, é novamente invocada em cicatrização de ferida, crescimento de tecido e angiogênese miocardial após lesão isquêmica. Fatores de crescimento peptídicos (por exemplo, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)) e lisofosfolipídeos controlam proliferação, migração, adesão, diferenciação e montagem coordenadas de células endoteliais vasculares (VECs) e células do músculo liso vasculares (VSMCs) circundantes. Em um aspecto, desregulagem dos processos que fazem a mediação de angiogênese levam a leva à aterosclerose, hipertensão, crescimento de tumor, artrite reumatoide e retinopatia diabética (Osborne, N. e Stainier, D.Y. *Annu. Rev. Physiol*.

65, 23–43, 2003).

[00211] Vias de sinalização a jusante evocadas por receptores lisofosfolipídicos incluem formação de lamelipódio dependente de Rac (por exemplo, LPA1) e formação de fibra de estresse dependente de Rho (por exemplo, LPA1), que é importante em migração e adesão celular. Disfunção do endotélio vascular pode mudar o equilíbrio de vasodilatação para vasoconstrição e levar à hipertensão e remodelagem vascular, que são fatores de risco para aterosclerose (Maguire, J.J. e outros, *Trends Pharmacol. Sci*. 26, 448–454, 2005).

[00212] LPA contribui para ambas a fase inicial (disfunção de barreira e adesão de monócito do endotélio) e a fase final (ativação de plaquetas e formação de trombo intra-arterial) de aterosclerose, em adição à sua progressão no geral. Na fase inicial, LPA de várias fontes acumula em lesões e ativa seus GPCRs cognatos (LPA_1 e LPA_3) expressos em plaquetas (Siess, W. *Biochim. Biophys. Acta* 1582, 204–215, 2002; Rother, E. *e outros*. *Circulation* 108, 741–747, 2003). Isso dispara mudança de formato de plaquetas e agregação, levando à formação de trombo intra-arterial e, potencialmente, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Em suporte de sua atividade aterogênica, LPA pode ser também um mitógeno e motogeno para VSMCs e um ativador de células endoteliais e macrófagos. Em um aspecto, mamíferos com doença cardiovascular se beneficiam de antagonistas de receptor de LPA que previnem formação de trombo e placa neoíntima.

[00213] Em um aspecto, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado para tratar ou prevenir doença cardiovascular em mamífero.

[00214] O termo "doença cardiovascular", como aqui usado, se refere à doença afetando o coração ou vaso sanguíneo ou ambos, incluindo, mas não limitado a: arritmia (atrial ou ventricular ou ambos); ate-

rosclerose e suas sequelas; angina; distúrbios do ritmo cardíaco; isquemia miocardial; infarto do miocárdio; aneurisma cardíaco ou vascular; vasculite, acidente vascular cerebral; arteriopatia obstrutiva periférica de um membro, um órgão ou um tecido; lesão por reperfusão seguindo isquemia do cérebro, coração ou outro órgão ou tecido; choque endotóxico, cirúrgico ou traumático; hipertensão, doença cardíaca valvular, falência cardíaca, pressao sanguínea anormal; choque; vasoconstrição (incluindo aquela associada com enxaquecas); anormalidade vascular, inflamação, insuficiência limitada a um órgão ou tecido único.

[00215] Em um aspecto, são providos aqui métodos para prevenção ou tratamento de vasoconstrição, aterosclerose e suas sequelas miocardiais isquêmicas, infarto do miocárdio, aneurisma aórtico, vasculite e acidente vascular cerebral compreendendo administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00216] Em um aspecto, são providos aqui métodos para redução de lesão por reperfusão cardíaca seguindo isquemia miocardial e/ou choque endotóxico compreendendo administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00217] Em um aspecto, são providos aqui métodos para redução da constrição de vasos sanguíneos em um mamífero compreendendo administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00218] Em um aspecto, são providos aqui métodos para diminui-

ção ou prevenção de um aumento em pressao sanguínea de um mamífero compreendendo administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Inflamação

[00219] LPA foi mostrado regular respostas imunológicas através da modulação de atividades/funções de células imunes tais como linfócitos T-/B- e macrófagos. Em células T ativadas, LPA ativa produção de IL-2/proliferação celular através de LPA_1 (Gardell e outros, *TRENDS in Molecular Medicine* Vol.12 No.2 Fevereiro de 2006). Expressão de genes de resposta inflamatória induzida por LPA é mediada por LPA_1 e LPA_3 (*Biochem. Biophys. Res. Commun*. 363(4):1001-8, 2007). Ainda, LPA modula a quimiotaxia de células inflamatórias (*Biochem Biophys Res Commun.,* 1993, 15;193(2), 497). A proliferação e atividade de secreção de citocina em resposta a LPA de células imunes (*J. Imunnol.* 1999, 162, 2049), atividade de agregação de plaqueta em resposta a LPA, aceleração de atividade de migração em monócitos, ativação de NF-κB em fibroblasto, aumento de ligação de fibronectina à superfície celular e similar são conhecidos. Portanto, LPA está associado com várias doenças inflamatórias/imunes.

[00220] Em um aspecto, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado para tratar ou prevenir inflamação em um mamífero. Em um aspecto, antagonistas de LPA_1 e/ou LPA_3 encontram uso no tratamento ou prevenção de distúrbios inflamatórios/imunes em um mamífero. Em um aspecto, o antagonista de LPA_1 é um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00221] Exemplos de distúrbios inflamatórios/imunes incluem psoríase, artrite reumatoide, vasculite, doença inflamatória do intestino, dermatite, osteoartrite, asma, doença inflamatória do músculo, rinite

alérgica, vaginite, cistite intersticial, escleroderma, eczema, transplante alogeneico ou xenogeneico (órgão, medula óssea, células-tronco e outras células e tecidos), rejeição de enxerto, doença enxerto-versus-hospedeiro, lúpus eritematoso, doença inflamatória, diabetes tipo I, fibrose pulmonar, dermatomiosite, síndrome de Sjogren, tireoidite (por exemplo, tireoidite de Hashimoto e autoimune), miastenia grave, anemia hemolítica autoimune, esclerose múltipla, fibrose cística, hepatite relapsante crônica, cirrose biliar primária, conjuntivite alérgica e dermatite atópica.

Outras Doenças, Distúrbios ou Condições

[00222] De acordo com um aspecto, são métodos para tratamento, prevenção, reversão, parada ou diminuição da velocidade de progressão de doenças ou condições dependentes de LPA ou mediadas por LPA uma vez ela se tornando clinicamente evidente, ou tratamento dos sintomas associados com ou relacionados a doenças ou condições dependentes de LPA ou mediadas por LPA, através da administração ao mamífero de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o indivíduo já tem uma doença ou condição dependente de LPA ou mediada por LPA no momento de administração ou está sob risco de desenvolver uma doença ou condição dependente de LPA ou mediada por LPA.

[00223] Em certos aspectos, a atividade de LPA_1 em um mamífero é diretamente ou indiretamente modulada pela administração de (pelo menos uma vez) uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Tal modulação inclui, mas não está limitada a, redução e/ou inibição da atividade de LPA_1. Em aspectos adicionais, a atividade de LPA em um mamífero é diretamente ou indiretamente modulada, incluindo redução e/ou inibição, através da administração de (pelo menos uma vez) uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos

um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Tal modulação inclui, mas não está limitada a, redução e/ou inibição da quantidade e/ou atividade de um receptor de LPA. Em um aspecto, o receptor de LPA é LPA_1.

[00224] Em um aspecto, LPA tem uma ação de contração sobre a célula de músculo liso da bexiga isolada da bexiga, e promove crescimento de célula epitelial derivada da próstata (*J. Urology,* **1999**, 162, 1779-1784; *J. Urology*, **2000**, *163*, 1027-1032). Em um outro aspecto, LPA contrai o trato urinário e próstata *in vitro* e aumenta a pressão intrauretral *in vivo* (WO 02/062389).

[00225] Em certos aspectos, são métodos para prevenção ou tratamento de eosinófilos e/ou basófilos e/ou célula dendrítica e/ou neutrófilo e/ou monócito e/ou recrutamento de célula T compreendendo administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00226] Em certos aspectos, são métodos para o tratamento de cistite, incluindo, por exemplo, cistite intersticial, compreendendo administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00227] De acordo com um aspecto, os métodos descritos aqui incluem o diagnóstico ou determinação de se ou não um paciente está sofrendo de uma doença ou condição dependente de LPA ou mediada por LPA através da administração ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e determinação se ou não o paciente responde ao tratamento.

[00228] Em um aspecto provido aqui são compostos de Fórmula (I), sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos farmaceuticamente

aceitáveis, e solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, que são antagonistas de LPA1, e são usados para tratar pacientes sofrendo de uma ou mais condições ou doenças dependentes de LPA ou mediadas por LPA, incluindo, mas não limitado a, fibrose pulmonar, fibrose renal, fibrose hepática, cicatrização, asma, rinite, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar intersticial, artrite, alergia, psoríase, doença inflamatória do intestino, síndrome do desconforto respiratório adulto, infarto do miocárdio, aneurisma, acidente vascular cerebral, câncer, dor, distúrbios proliferativos e condições inflamatórias. Em algumas modalidades, condições ou doenças dependentes de LPA incluem aquelas em que um excesso absoluto ou relativo de LPA está presente e/ou observado.

[00229] Em qualquer um dos aspectos mencionados acima as doenças ou condições dependentes de LPA ou mediadas por LPA incluem, mas não estão limitadas a, fibrose de órgão, asma, distúrbios alérgicos, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão pulmonar, fibrose de pulmão ou pleural, fibrose peritoneal, artrite, alergia, câncer, doença cardiovascular, síndrome do desconforto respiratório adulto, infarto do miocárdio, aneurisma, acidente vascular cerebral e câncer.

[00230] Em um aspecto, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado para melhorar diminuição da sensibilidade da córnea causada por operações na córnea tal como queratomileuse *in situ* assistida por *laser* ou (LASIK) ou operação de catarata, diminuição de sensibilidade da córnea causada por degeneração da córnea e sintoma de olho seco desse modo causado.

[00231] Em um aspecto, é apresentado aqui o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, no tratamento ou prevenção de inflamação ocular e conjuntivite alérgica, queratoconjuntivite vernal e conjuntivite papilar em um mamífero compreendendo administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quan-

tidade eficaz de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00232] Em um aspecto, é apresentado aqui o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, no tratamento ou prevenção de doença de Sjogren ou doença inflamatória com olhos secos em um mamífero compreendendo administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00233] Em um aspecto, LPA e receptores de LPA (por exemplo, LPA_1) estão envolvidos na patogênese de osteoartrite (Kotani *e outros*, *Hum. Mol. Genet*., **2008**, *17*, 1790-1797). Em um aspecto, é apresentado aqui o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, no tratamento ou prevenção de osteoartrite em um mamífero compreendendo administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00234] Em um aspecto, receptores de LPA (por exemplo, LPA1, LPA3) contribuem para a patogênese de artrite reumatoide (Zhao *e outros*, *Mol. Pharmacol*., **2008**, *73(2),* 587-600). Em um aspecto, é apresentado aqui o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, no tratamento ou prevenção de artrite reumatoide em um mamífero compreendendo administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00235] Em um aspecto, receptores de LPA (por exemplo, LPA_1) contribuem para adipogênese (Simon *e outros*, *J.Biol. Chem.,* 2005, vol. 280, no. 15, p.14656). Em um aspecto, é apresentado aqui o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitá-

vel do mesmo, na promoção de formação de tecido adiposo em um mamífero compreendendo administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

a. Ensaios In vitro

[00236] A eficácia de compostos da presente invenção como inibidores de LPA_1 pode ser determinada em um ensaio de antagonista funcional de LPA_1 como segue:

células de ovário de hamster Chinês superexpressando LPA1 humano foram plaqueadas de um dia para o outro (15.000 células/poço) em microplacas de 384 poços revestidas com poli-D-lisina (Greiner bio-one, No. Cat. 781946) em meio DMEM/F12 (Gibco, No. Cat. 11039). Seguindo cultura de um dia para o outro, as células foram carregadas com corante indicador de cálcio (AAT Bioquest Inc., No. Cat. 34601) por 30 minutos a 37º C. As células foram então equilibradas para temperatura ambiente por 30 minutos antes do ensaio. Os compostos de teste solubilizados em DMSO foram transferidos para placas de superfície de não ligação de 384 poços (Corning, No. Cat. 3575) usando o dispensador acústico Labcyte Echo e diluídos com tampão de ensaio [HBSS 1X com cálcio/magnésio (No. Cat. Gibco 14025-092), HEPES 20 mM (No. Cat. Gibco 15630-080) e BSA livre de ácido graxo 0,1% (No. Cat. Sigma A9205)] para uma concentração final de DMSO 0,5%. Compostos diluídos foram adicionados às células através de FDSS6000 (Hamamatsu) em concentrações finais variando de 0,08 nM a 5 µM e foram então incubados por 20 min em temperatura ambiente momento quando LPA (No. Cat Avanti Polar Lipids 857130C) foi adicionado em concentrações finais de 10 nM para estimular as células. O valor de IC_{50} do composto foi definido como a concentração de composto de teste que inibiu 50% do fluxo de cálcio induzido por LPA sozinho. Valores de IC_{50} foram determinados através

de ajuste dos dados a uma equação logística de 4 parametros (GraphPad Prism, San Diego, CA).

b. Ensaios *In Vivo*

Provocação de LPA com avaliação de histamina no plasma

[00237] O composto é dosado oralmente p.o. 2 horas a camundongos fêmeas CD-1 antes da provocação com LPA. Os camundongos foram então dosados através da veia da cauda (IV) com 0,15 mL de LPA em BSA1%/PBS (2 µg/µL). Exatamente 2 minutos seguindo a provocação com LPA, os camundongos são eutanizados através de decapitação e o sangue do tronco é coletado. Essas amostras são coletivamente centrifugadas e individualmente amostras de 75 µL são congeladas a -20º C até o momento do ensaio com histamina.

[00238] A análise de histamina no plasma foi realizada através de métodos EIA padrão (Enzyme Immunoassay). Amostras de plasma foram descongeladas e diluídas 1:30 em BSA 0,1% em PBS. O protocolo de EIA para análise de histamina como mostrado pelo fabricante foi seguido (Histamine EIA, Oxford Biomedical Research, EA#31).

[00239] O LPA usado no ensaio é formulado como segue: LPA (1-oleoil-2-hidróxi-sn-glicero-3-fosrato (sal de sódio, 857130P, Avanti Polar Lipids) é preparado em BSA0,1%/PBS para concentração total de 2 µg/mL. 13 mg de LPA são pesados e 6,5 mL de BSA0,1% adicionados, vortexados e sonificados por ~1 hora até que uma solução transparente é obtida.

V. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, FORMULAÇÕES E COMBINAÇÕES

[00240] Em algumas modalidades, é provida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica também contém pelo menos um ingrediente inativo farmaceuticamente

aceitável.

[00241] Em algumas modalidades, é provida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um ingrediente inativo farmaceuticamente aceitável. Em um aspecto, a composição farmacêutica é formulada para injeção intravenosa, injeção subcutânea, administração oral, inalação, administração nasal, administração tópica, administração oftálmica ou administração ótica. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é um comprimido, uma pílula, uma cápsula, um líquido, um inalante, uma solução de spray nasal, um supositório, uma suspensão, um gel, um coloide, uma dispersão, uma suspensão, uma solução, uma emulsão, um unguento, uma loção, um colírio ou gotas para o ouvido.

[00242] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende ainda um ou mais agentes terapeuticamente ativos adicionados selecionados de: corticosteroides (por exemplo, dexametasona ou fluticasona), imunossupressores (por exemplo, tacrolimus & pimecrolimus), analgésicos, agente anticâncer, agentes anti-inflamatórios, antagonistas de receptor de quimiocina, broncodilatadores, antagonistas de receptor de leucotrieno (por exemplo, montelucaste ou zafirlucaste), inibidores de formação de leucotrieno, inibidores de monoacilglicerol cinase, inibidores de fosfolipase A_1, inibidores de fosfolipase A_2 e inibidores de lisofosfolipase D (lisoPLD), inibidores de autotaxina, descongestionantes, anti-histaminas (por exemplo, loratadina), mucolíticos, anticolinérgicos, antitussígenos, expectorantes, anti-infectivos (por exemplo, ácido fusídico, particularmente para tratamento de dermatite atópica), antifúngicos (por exemplo, clotriazol, particularmente para dermatite atópica, terapias de anticorpo anti-IgE (por exemplo, omalizumabe), agonistas β-2 adrenérgicos (por exemplo, albuterol ou

salmeterol), outros antagonistas de PGD2 agindo em outros receptores tais como antagonistas de DP, inibidores de PDE4 (por exemplo, cilomilaste), fármacos que modulam produção de citocina, por exemplo, inibidores de TACE, fármacos que modulam atividade de citocinas Th2 IL-4 & IL-5 (por exemplo, anticorpo monoclonal bloqueador & receptores solúveis), agonistas de PPARγ (por exemplo, rosiglitazona e pioglitazona), inibidores de 5-lipoxigenase (por exemplo, zileuton).

[00243] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende ainda um ou mais agentes antifibróticos adicionados selecionados de pirfenidona, nintedanibe, talidomida, carlumabe, FG-3019, fresolimumabe, interferon alfa, superóxido dismutase lecitinizada, simtuzumabe, tanzisertibe, traloquinumabe, hu3G9, AM-152, IFN-gama-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, pentoxifilina/N-acetil cisteína, pentoxifilina/vitamina E, sulfato de salbutamol, [Sar9, Met(O2)11]-Substância P, pentoxifilina, bitartrato de mercaptamina, ácido obeticólico, aramchol, GFT-505, etil éster do ácido eicosapentaenoico, metformina, metreeptina,muromonabe-CD3, oltipraz, IMM-124-E, MK-4074, PX-102, RO-5093151. Em algumas modalidades, é provido um método compreendendo administrar um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um humano com uma doença ou condição dependente de LPA ou mediada por LPA. Em algumas modalidades, o humano já está sendo administrado com um ou mais agentes terapeuticamente ativos adicionais que não um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, o método compreende ainda administrar um ou mais agentes terapeuticamente ativos adicionais que não o composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00244] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapeuticamente ativos adicionais que não um composto de Fórmula (I), ou um

sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, são selecionados de: corticosteroides (por exemplo, dexametasona ou fluticasona), imunossupressores (por exemplo, tacrolimus & pimecrolimus), analgésicos, agente anticâncer, anti-inflamatórios, antagonistas de receptor de quimiocina, broncodilatadores, antagonistas de receptor de leucotrieno (por exemplo, montelucaste ou zafirlucaste), inibidores de formação de leucotrieno, inibidores de monoacilglicerol cinase, inibidores de fosfolipase A_1, inibidores de fosfolipase A_2 e inibidores de lisofosfolipase D (lisoPLD), inibidores de autotaxina, descongestionantes, anti-histaminas (por exemplo, loratadina), mucolíticos, anticolinérgicos, antitussígenos, expectorantes, anti-infectivos (por exemplo, ácido fusídico, particularmente para tratamento de dermatite atópica), antifúngicos (por exemplo, clotriazol, particularmente para dermatite atópica, terapias de anticorpo anti-IgE (por exemplo, omalizumabe), agonistas β-2 adrenérgicos (por exemplo, albuterol ou salmeterol), outros antagonistas de PGD2 agindo em outros receptores tais como antagonistas de DP, inibidores de PDE4 (por exemplo, cilomilaste), fármacos que modulam produção de citocina, por exemplo, inibidores de TACE, fármacos que modulam atividade de citocinas Th2 IL-4 & IL-5 (por exemplo, anticorpos monoclonais bloqueadores & receptores solúveis), agonistas de PPARγ (por exemplo, rosiglitazona e pioglitazona), inibidores de 5-lipoxigenase (por exemplo, zileutom).

[00245] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapeuticamente ativos adicionais que não um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, são outros agentes antifibróticos selecionados de pirfenidona, nintedanibe, talidomida, carlumabe, FG-3019, fresolimumabe, interferon alfa, superóxido dismutase lecitinizada, simtuzumabe, tanzisertibe, tralocinumabe, hu3G9, AM-152, IFN-gama-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, pentoxifilina/N-acetilcisteína, pentoxifilina/vitamina E, sulfato de salbutamol, [Sar9, Met

(O2)11]-Substância P, pentoxifinila, bitartrato de mercaptamina, ácido obeticólico, aramcol, GFT-505, etil éster de eicosapentila, metformina, metreleptina, muromonabe-CD3, oltipraz, IMM-124-E, MK-4074, PX-102, RO-5093151.

[00246] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapeuticamente ativos adicionais que não um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, são selecionados de inibidores de ACE, ramipril, antagonistas de AII, irbesartam, antiarrítmicos, dronedarona, ativadores de PPARα, ativadores de PPARγ, pioglitazona, rosiglitazona, prostanoides, antagonistas de receptor de endotelina, inibidores de elastase, antagonistas de cálcio, beta bloqueadors, diuréticos, antagonistas de receptor de aldosterona, eplerenona, inibidores de renina, inibidores de rho cinase, ativadores de guanilato ciclase (sGC) solúveis, sensibilizadores de sGC, inibidores de PDE, inibidores de PDE5, doadores de NO, medicamentos digitálicos, inibidores de ACE/NEP, estatinas, inibidores de reabsorção de ácido da bile, antagonistas de PDGF, antagonistas de vasopressina, aquaréticos, inibidores de NHE1, antagonistas de Fator Xa, antagonistas de Fator XIIIa, anticoagulantes, antitrombóticos, inibidores de plaqueta, profibrolíticos, inibidores de fibrinólise ativáveis por trombina (TAFI), inibidores de PAI-1, coumarinas, heparinas, antagonistas de tromboxano, antagonistas de serotonina, inibidores de COX, aspirina, anticorpos terapêuticos, antagonistas de GPIIb/IIIa, antagonistas de ER, SERMs, inibidores de tirosina cinase, inibidores de RAF cinase, inibidores de p38 MAPK, pirfenidona, inibidores de multicinase, nintedanibe, sorafenibe.

[00247] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapeuticamente ativos adicionais que não um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, são selecionados de mAb Gremlin-1, mAb PA1-1, Promedior (PRM-151; Pentraxina-2 humana recombinante); FGF21, antagonistas de TGFβ, pan-antagonistas de

αvβ6 & αvβ; inibidores de FAK, inibidores de TG2, inibidores de LOXL2, inibidores de NOX4, inibidores de MGAT2, agonistas de GPR120.

[00248] As formulações farmacêuticas descritas aqui são administráveis a indivíduos em uma variedade de maneiras através de vias de administração múltiplas incluindo, mas não limitado a, vias de administração oral, parenteral (por exemplo, intravenosa, subcutânea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica ou transdermal. As formulações farmacêuticas descritas aqui incluem, mas não estão limitadas a, dispersões líquidas aquosas, dispersões autoemulsificantes, soluções sólidas, dispersões lipossomais, aerossóis, formas de dosagem sólidas, pós, formulações de liberação imediata, formulações de liberação controlada, formulações de fusão rápida, comprimidos, cápsulas, pílulas, formulações de liberação retardada, formulações de liberação estendidas, formulações de liberação pulsativa, formulações em multipartículas e formulações de liberação imediata e controlada mista.

[00249] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado oralmente.

[00250] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado topicamente. Em tais modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é formulado em uma variedade de composições topicamente administráveis, tais como soluções, suspensões, loções, géis, pastas, xampus, lenços, bálsamos, emplastros, hastes médicas, bandagens medicadas, bálsamos, cremes ou unguentos. Tais compostos farmacêuticos podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes de aumento da tonicidade, tampões e conservantes. Em um aspecto, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado topicamente à pele.

[00251] Em um outro aspecto, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado através de inalação. Em uma modalidade, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado através de inalação que se direciona diretamente ao sistema pulmonar.

[00252] Em um outro aspecto, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é formulado para administração intranasal. Tais formulações incluem sprays nasais, névoas nasais e similar.

[00253] Em um outro aspecto, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é formulado como colírios.

[00254] Em um outro aspecto está o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para tratar uma doença, distúrbio ou condição em que a atividade de pelo menos um receptor de LPA contribui para a patologia e/ou os sintomas da doença ou condição. Em uma modalidade do presente aspecto, o LPA é selecionado de LPA_1, LPA_2, LPA_3, LPA_4, LPA_5 e LPA_6. Em um aspecto, o receptor de LPA é LPA1. Em um aspecto, a doença ou condição é qualquer uma das doenças ou condições especificadas aqui.

[00255] Em qualquer um dos aspectos mencionados acima são modalidades adicionais em que: (a) a quantidade eficaz do composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é sistemicamente administrada ao mamífero; e/ou (b) a quantidade eficaz do composto é administrada oralmente ao mamífero; e/ou (c) a quantidade eficaz do composto é administrada intravenosamente ao mamífero; e/ou (d) a quantidade eficaz do composto é administrada através de inalação; e/ou (e) a quantidade eficaz do composto é administrada através de administração nasal; e/ou (f) a quantidade eficaz do composto é administrada através de injeção ao mamífero; e/ou (g)

a quantidade eficaz do composto é administrada topicamente ao mamífero; e/ou (h) a quantidade eficaz do composto é administrada através de administração oftálmica; e/ou (i) a quantidade eficaz do composto é administrada retalmente ao mamífero; e/ou (j) a quantidade eficaz é administrada não sistemicamente ou localmente ao mamífero.

[00256] Em qualquer um dos aspectos mencionados acima estão modalidades adicionais compreendendo administrações únicas da quantidade eficaz do composto, incluindo modalidades adicionais em que (i) o composto é administrado uma vez; (ii) o composto é administrado ao mamífero múltiplas vezes ao longo de um dia; (iii), regularmente; ou (iv) continuamente.

[00257] Em qualquer um dos aspectos acima mencionados estão modalidades adicionais compreendendo administrações múltiplas da quantidade eficaz do composto, incluindo modalidades adicionais em que (i) o composto é administrado continuamente ou intermitentemente; como em uma dose única; (ii) o tempo entre administrações múltiplas e a cada 6 horas; (iii) o composto é administrado com mamífero a cada 8 horas; (iv) o composto é administrado ao mamífero a cada 12 horas; (v) o composto é administrado ao mamífero a cada 24 horas. Em modalidades adicionais ou alternativas, o método compreende uma pausa do fármaco, em que a administração do composto é temporariamente suspensa ou a dose do composto sendo administrada é temporariamente reduzida; no final da pausa do fármaco, dosagem do composto é retomada. Em uma modalidade, a duração da pausa do fármaco varia de 2 dias a 1 ano.

[00258] É também provido um método de inibição da atividade fisiológica de LPA em um mamífero compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ao mamífero com necessidade do mesmo.

[00259] Em um aspecto, é provido um medicamento para tratamento de doença ou condição dependente de LPA ou mediada por LPA em um mamífero compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00260] Em alguns casos é revelado aqui o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença ou condição dependente de LPA ou mediada por LPA.

[00261] Em alguns casos é revelado aqui o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, no tratamento ou prevenção de doença ou condição dependente de LPA ou mediada por LPA.

[00262] Em um aspecto está um método para tratamento ou prevenção de uma doença ou condição dependente de LPA ou mediada por LPA em um mamífero compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00263] Em um aspecto, doenças ou condições dependentes de LPA ou mediadas por LPA incluem, mas não estão limitadas a, fibrose de órgãos ou tecidos, cicatrização, doenças hepáticas, condições dermatológicas, câncer, doença cardiovascular, doenças ou condições respiratórias, doença inflamatória, doença do trato gastrintestinal, doença renal, doença associada ao trato urinário, doença inflamatória do trato urinário inferior, disúria, urinação frequente, doença do pâncreas, obstrução arterial, infarto cerebral, hemorragia cerebral, dor, neuropatia periférica e fibromialgia.

[00264] Em um aspecto, a doença ou condição dependente de LPA ou mediada por LPA é uma doença ou condição respiratória. Em algumas modalidades, a doença ou condição respiratória é asma, doen-

ça pulmonar obstrutiva crônica (COPD), fibrose pulmonar, hipertensão arterial pulmonar ou síndrome do desconforme respiratório.

[00265] Em algumas modalidades, a doença ou condição dependente de LPA ou mediada por LPA é selecionada de fibrose pulmonar idiopática; outras doenças pulmonares parenquimais difusas de etiologias diferentes incluindo fibrose induzida por fármaco iatrogênico, fibrose induzida ocupacional e/ou ambiental, doenças granulomatosa (sarcoidose, pneumonia por hipersensibilidade), doença vascular do colágeno, proteinose alveolar, granulomatose de célula de Langerhans, linfangioleiomiomatose, doenças herdadas (Síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerose tuberosa, neurofibromatose, distúrbios do armazenamento metabólico, doença pulmonar intersticial familiar); fibrose induzida por radiação; doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD); escleroderma; fibrose pulmonar induzida por bleomicina; asma crônica; silicose; fibrose pulmonar induzida por asbestos; síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS); fibrose renal; fibrose tubulointersticial; nefrite glomerular; esclerose glomerular segmental focal; nefropatia de IgA; hipertensão; Alport; fibrose intestinal; fibrose hepática; cirrose; fibrose hepática induzida por álcool; fibrose hepática induzida por tóxico/fármaco; hemocromatose; esteatoepatite não alcoólica (NASH); lesão do duto biliar; cirrose biliar primária; fibrose hepática induzida por infecção; fibrose hepática induzida viral; e hepatite autoimune; cicatrização da córnea; cicatrização hipertrófica; doença de Duputren, queloides, fibrose cutânea; escleroderma cutâneo; lesão/fibrose do cordão espinhal; mielofibrose; restenose vascular; aterosclerose; arteriosclerose; granulomatose de Wegener; doença de Peyronie, leucemia linfocítica crônica, metástase de tumor, rejeição de órgão de transplante, endometriose, síndrome do desconforto respiratório neonatal e dor neuropática.

[00266] Em um aspecto, a doença ou condição dependente de LPA

ou mediada por LPA é descrita aqui.

[00267] Em um aspecto, é provido um método para o tratamento ou prevenção de fibrose de órgão em um mamífero compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a um mamífero com necessidade do mesmo.

[00268] Em um aspecto, a fibrose de órgão compreende fibrose pulmonar, fibrose renal ou fibrose hepática.

[00269] Em um aspecto, é provido um método de melhoria da função pulmonar em um mamífero compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um mamífero com necessidade do mesmo. Em um aspecto, o mamífero foi diagnosticado como tendo fibrose pulmonar.

[00270] Em um aspecto, os compostos revelados aqui são usados para tratar fibrose pulmonar idiopática (pneumonia intersticial comum) em um mamífero.

[00271] Em algumas modalidades, os compostos revelados aqui são usados para tratar doenças pulmonares intersticiais parenquimais difusas em mamífero: induzida por fármaco iatrogênico, ocupacional/ambiental (Pulmão de fazendeiro), doenças granulomatosas (sarcoidose, pneumonia de hipersensibilidade), doença vascular do colágeno (escleroderma e outros), proteinose alveolar, granulomatose de célula de Langerhans, linfangioleiomiomatose, Síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerose tuberosa, neurofibromatose, distúrbios do armazenamento metabólico, doença pulmonar intersticial familiar.

[00272] Em algumas modalidades, os compostos revelados aqui são usados para tratar fibrose pós-transplante associada com rejeição crônica em um mamífero: bronquiolite obliterante para transplante de pulmão.

[00273] Em algumas modalidades, os compostos revelados aqui são usados para tratar fibrose cutânea em um mamífero: escleroderma cutâneo, doença de Dupuytren, queloides.

[00274] Em um aspecto, os compostos revelados aqui são usados para tratar fibrose hepática com ou sem cirrose em um mamífero: induzida por tóxico/fármaco (hemocromatose), doença hepática alcoólica, hepatite viral (vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, HCV), doença hepática não alcoólica (NAFLD, NASH), doença metabólica e autoimune.

[00275] Em um aspecto, os compostos revelados aqui são usados para tratar fibrose renal em um mamífero: fibrose do tubulointerstício, esclerose glomerular.

[00276] Em qualquer um dos aspectos mencionados acima envolvendo o tratamento de doenças ou condições dependentes de LPA estão modalidades adicionais compreendendo administração de pelo menos um agente adicional em adição à administração de um composto tendo a estrutura de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em várias modalidades, cada agente é administrado em qualquer ordem, incluindo simultaneamente.

[00277] Em qualquer uma das modalidades reveladas aqui, o mamífero é um humano.

[00278] Em algumas modalidades, os compostos providos aqui são administrados a um humano.

[00279] Em algumas modalidades, os compostos providos aqui são administrados oralmente.

[00280] Em algumas modalidades, os compostos providos aqui são usados como antagonistas de pelo menos um receptor de LPA. Em algumas modalidades, os compostos providos aqui são usados para inibir a atividade de pelo menos um receptor de LPA ou para o tratamento de uma doença ou condição que se beneficiaria da inibição da

atividade do pelo menos um receptor de LPA. Em um aspecto, o receptor de LPA é LPA_1.

[00281] Em outras modalidades, os compostos providos aqui são usados para a formulação de um medicamento para a inibição de atividade de LPA_1.

[00282] Artigos de fabricação, que incluem material de empacotamento, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, dentro do material de embalagem, e um rótulo que indica que o composto ou composição, ou sal farmaceuticamente aceitável, tautômeros, N-óxido farmaceuticamente aceitável, metabolito farmaceuticamente ativo, profármaco farmaceuticamente aceitável, ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado para inibição da atividade de pelo menos um receptor de LPA, ou para o tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas de uma doença ou condição que se beneficiaria da inibição da atividade do pelo menos um receptor de LPA, são providos.

VI. SÍNTESE GERAL INCLUINDO ESQUEMAS

[00283] Os compostos da presente invenção podem ser preparados de várias maneiras conhecidas de um versado na técnica de síntese orgânica. Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados usando os métodos descritos abaixo, junto com métodos sintéticos conhecidos na técnica de química orgânica sintética, ou através de variações nos mesmos como compreendido por aqueles versados na técnica. Métodos preferidos incluem, mas não estão limitados a, aqueles descritos abaixo. As reações são realizadas em um solvente ou mistura de solvente apropriado para os reagentes e materiais empregados e adequados para as transformações sendo realizadas. Será compreendido por aqueles versados na técnica de síntese orgânica que a funcionalidade presente na molécula deve ser consistente com as transformações propostas. Isso algumas vezes necessitará um julgamento

para modificar a ordem das etapas sintéticas ou selecionar um esquema de processo particular com relação a um outro a fim de obter um composto da invenção desejado.

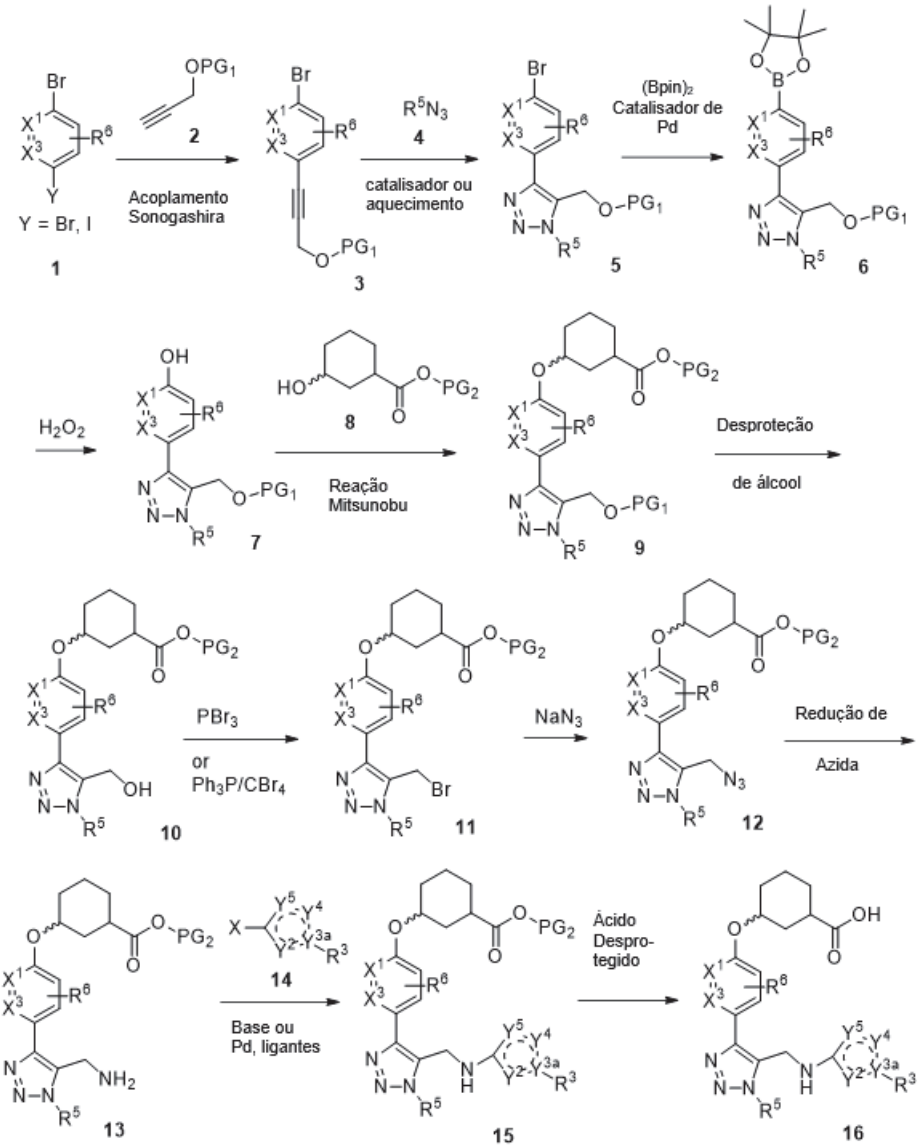
[00284] Será também reconhecido que uma outra grande consideração no planejamento de qualquer via sintética neste campo é a escolha criteriosa do grupo de proteção usado para proteção dos grupos funcionais reativos presentes nos compostos descritos na presente invenção. Uma consideração competente descrevendo as muitas alternativas para o praticante treinado é Greene e outros, (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Quarta Edição, Wiley-Interscience (2006)).

[00285] Os compostos de Fórmula (I) podem ser preparados através dos processos exemplares descritos nos esquemas e exemplos de trabalho que seguem, bem como procedimentos da literatura publicados relevantes que são usados por um versado na técnica. Reagentes e procedimentos exemplares para essas reações aparecem aqui após e nos exemplos de trabalho. Proteção e desproteção nos processos abaixo podem ser realizadas através de procedimentos geralmente conhecidos na técnica (vide, por exemplo, Wuts, P.G.M., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5ª Edição, Wiley (2014)). Métodos gerais de síntese orgânica e transformações de grupo funcional são encontrados em: Trost, B.M. e outros, Eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NI (1991); Smith, M.B. e outros, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 7ª Edição, Wiley, New York, NI (2013); Katritzky, A.R. e outros, Eds., *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, 2ª Edição, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NI (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Edition, Wiley-VCH, New York, NI (1999) e referências nos mesmos.

[00286] O Esquema 1 descreve a síntese de ácidos amino-azol metil triazol-ariloxiciclo-hexila 16. Um derivado 1 de di-halo (preferivelmente dibromo) fenila ou azina (por exemplo, piridina) é acoplado com um álcool 2 de propargila apropriadamente protegido (por exemplo, éter de tetra-hidropiranila) sob condições Sonogashira (por exemplo, Alper, P. e outros, WO 2008097428) para dar o álcool de propargila 3 protegido com bromo-arila ou bromo-heteroarila correspondente. A reação térmica de alcina 3 com uma alquil azida 4 (com ou sem um catalisador apropriado; Qian, Y. e outros, *J. Med. Chem*., **2012,** *55* , 7920-7939 ou Boren, B. C., e outros, *J. Am. Chem. Soc.,* **2008**, *130*, 8923-8930) provê os regioisômeros hidroxilmetil-triazol protegidos correspondentes, a partir dos quais o regioisômero triazol 5 desejado pode ser isolado. Reação dos bromoaril- ou bromoeteroaril-triazóis 5 com diboronato de pinacol na presença de um catalisador de metal de transição apropriado (por exemplo, paládio, por exemplo, Ishiyama, T. e outros, *J. Org. Chem.* **1995,** *60*, 7508-7510) provê o boronato de pinacol 6 correspondente, que é então oxidado com peróxido de hidrogênio para prover o fenol ou hidroxieteroareno 7 correspondente (por exemplo, Fukumoto, S. e outros, WO 2012137982). Reação de fenol/hidroxieteroareno 7 com éster de 3-hidroxicicloalquila 8 sob condições de reação Mitsunobu (Kumara Swamy, K. C., *Chem. Rev.,* **2009**, *109*, 2551-2651) provê o éster de triazol cicloalquil éter 9 correspondente. Desproteção do hidroxitriazol 9 provê o álcool de triazol 10, que é então reagido com PBr_3 (ou um outro agente de bromination suave tal como CBr_4/Ph_3P) para dar o brometo 11 correspondente. Deslocamento de bromo 11 com NaN_3 (ou outros reagentes equivalentes à azida) dá azida 12 que sofre redução (por exemplo, redução Staudinger com Ph_3P/água) para dar amina 13. A amina 13 é então reagida com um halo-azol 14 apropriado na presença de uma base apropriada (reação de substituição aromática nucleofílica) ou por meio de aminação cata-

lisada por Pd para dar triazol amino-azóis 15, que então sofrem desproteção de éster para dar os ácidos ariloxicicloalquil triazol-azol 16.

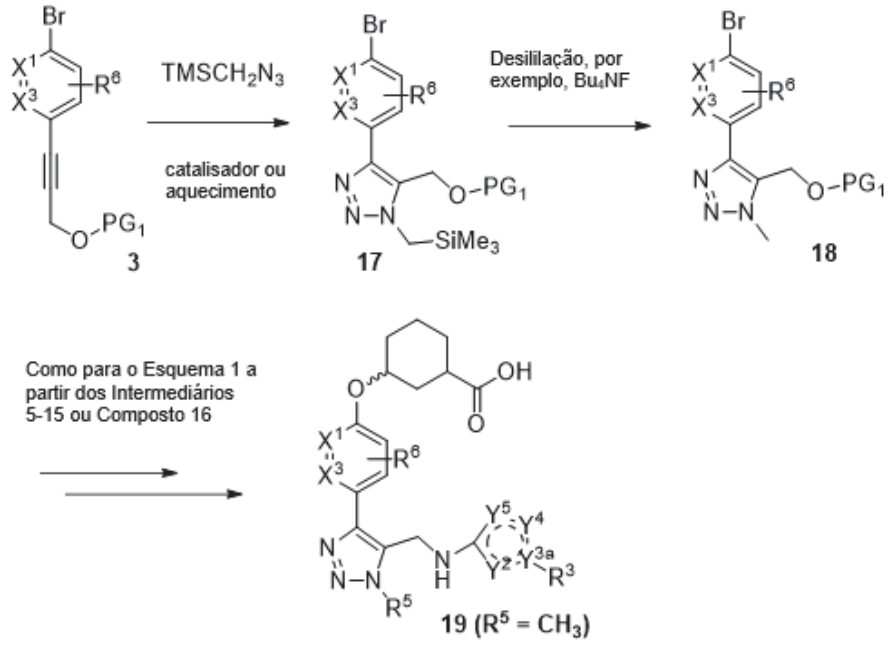
Esquema 1



[00287] Para o exemplo específico de análogos 19, onde $R^5 = CH_3$ (Esquema 1A), ao invés de usar uma alquil azida para a cicloadição à hidroxialquil alcina 3 protegida, trimetilsilil azida é um reagente de substituição viável (Qian, Y. e outros, *J. Med. Chem.*, **2012,** *55* , 7920-7939) que pode ser usada ou sob condições normais ou catalisada por metal de transição (Boren, B.C. e outros, *J. Am. Chem. Soc.,* **2008**, *130*, 8923-8930). Sob essas condições, o regioisômero 17 de triazol

desejado é obtido como o produto principal da reação de cicloadição 1,3-dipolar, e o grupo trimetilsilila é subsequentemente removido sob condições de dessililação padrão (por exemplo, Bu_4NF, como em Qian, Y. e outros, *J. Med. Chem*., **2012,** *55*, 7920-7939) para dar o metil triazol 18. Esse intermediário 18 é então levado através da mesma sequência sintética que descrito para a síntese de ácidos amino-azol triazol 16 a partir do intermediário triazol 5 no Esquema 10 para dar ácidos metil-triazol amino-azol 19.

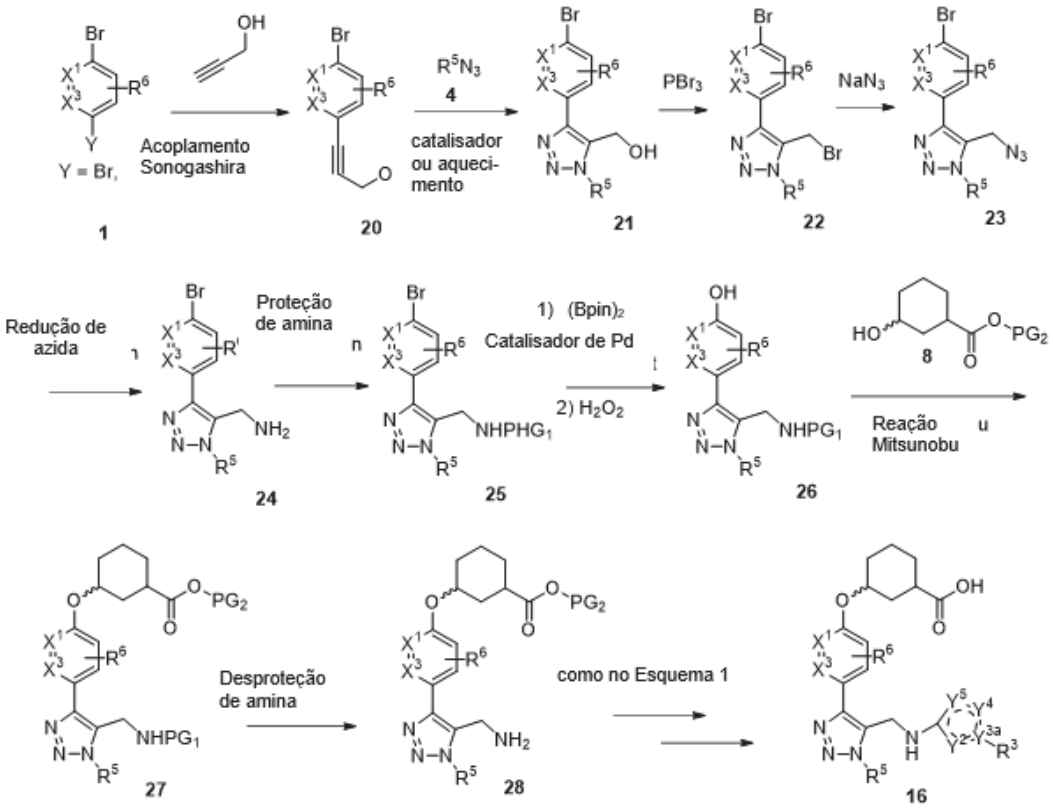
Esquema 1A



[00288] O esquema 2 descreve uma via sintética alternativa para os ácidos ciclo-hexil amino/piridil/pirimidinil metil triazol-arilóxi 16. Um derivado 1 de di-halo (preferivelmente dibromo) fenila ou azina (por exemplo, piridina) é acoplado com álcool de propargila sob condições Sonogashira (Alper, P. e outros, WO 2008097428) para dar o álcool de bromo-aril ou bromo-heteroaril propargila 20 correspondente. Reação térmica de alcina 20 com uma alquil azida 4 (com ou sem um catalisador apropriado, Qian, Y. e outros, *J. Med. Chem*., **2012,** *55*, 7920-7939; Boren, B.C. e outros, *J. Am. Chem. Soc.,* **2008**, *130*, 8923-8930) provê os hidroximetil-triazóis regioisoméricos correspondentes, a partir

dos quais o regioisômero de triazol 21 desejado pode ser isolado. Álcool triazol 21 é então reagido com PBr_3 para dar o bromo correspondente 22. Deslocamento de bromo 22 com NaN_3 (ou outros reagentes azida) dá azida 23 que é submetida à redução para dar amina 24. Proteção da amina primária 24 provê intermediário 25. O bromo-aril/heteroaril triazol 25 é então convertido no hidroxiaril ou hidróxi-heteroaril triazol 26 por meio do boronato correspondente usando a sequência de 2 etapas [catálise de $B(pin)_2$/Pd seguido por tratamento com H_2O_2] descrito no Esquema 1. Reação de hidróxi-aril/heteroaril triazol 26 com um éster de 3-hidroxicicloalquila 8 sob condições de reação Mitsunobu dá o éster de triazol cicloalquil éter 27 correspondente. Desproteção do aminometil triazol 27 provê a triazol amina 28, que é então reagida com um halo-azol 14 apropriado (como descrito no Esquema 1) para dar os ácidos ariloxicicloalquil triazol-azol 16 desejados.

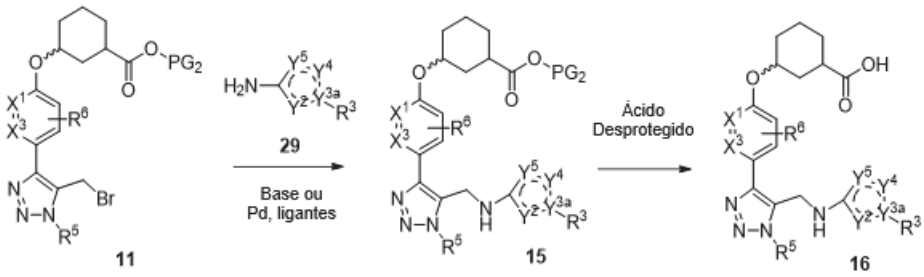
Esquema 2



[00289] O Esquema 3 descreve uma síntese alternativa de ácidos

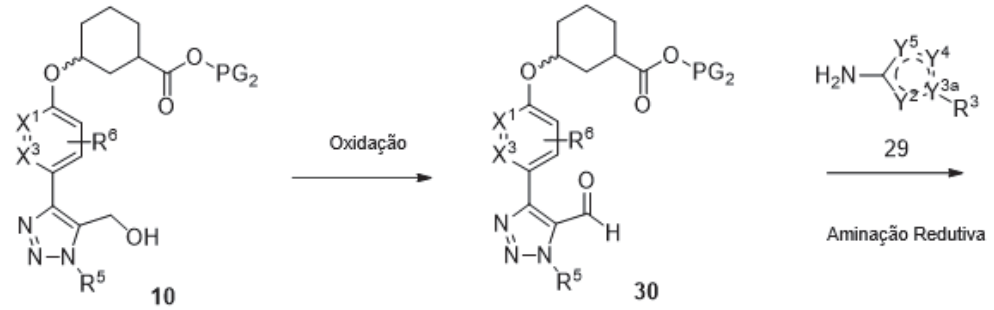
amino-azol triazóis 16. Triazol-brometo 11 pode ser reagido com um amino-azol 29 apropriado ou sob condições básicas (reação de substituição nucleofílica de amino-azol com bromo) ou sob catálise de metal de transição (por exemplo, catalisador de paládio na presença de ligantes apropriados) para dar o ciclo-hexil éster de triazol amino-azol 15. Desproteção subsequente de éster 15 provê os ácidos triazol-amino-azol ciclo-hexila 16.

Esquema 3



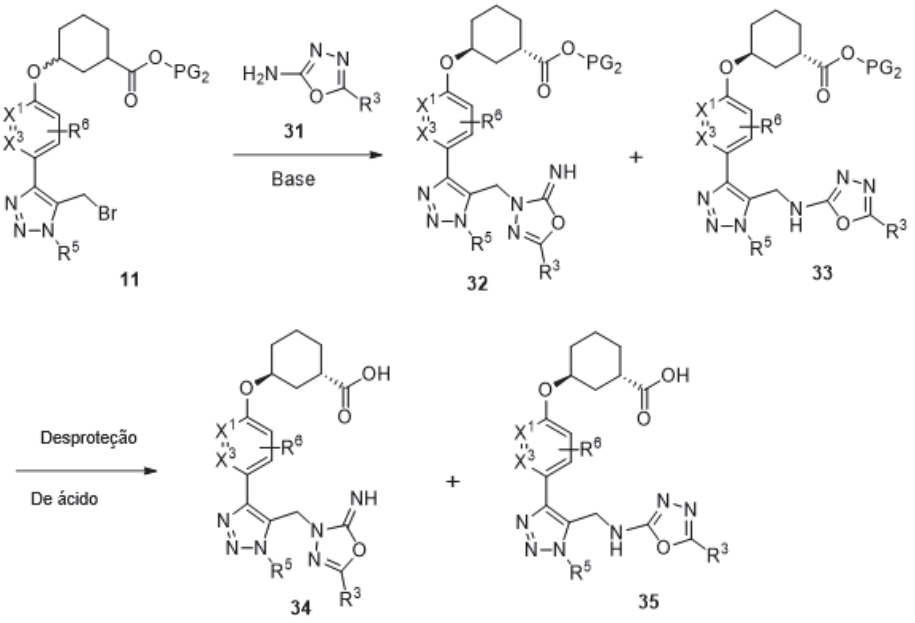
[00290] O Esquema 4 descreve uma síntese alternativa de ácidos amino-azol triazóis 16. Álcool triazólico 10 é oxidado no aldeído triazólico 30 (por exemplo, com periodinana Dess-Martin ou oxidação Swern). O aldeído 30 pode então sofrer aminação redutiva com um amino-azol 29 apropriado (por exemplo, com triacetoxiboroidreto de sódio, ref. Abdel-Magid, A. F. e outros, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849-3862) para dar o ciclo-hexil éster triazol-amino-azol 15. Desproteção subsequente de éster 15 provê os ácidos ciclo-hexil triazol-amino-azol 16.

Esquema 4



[00291] O Esquema 5 descreve o caso onde um 2-amino-1,3,4-oxadiazol apropriadamente substituído é desprotonado com uma base (por exemplo, hidreto de sódio), que subsequentemente sofre reação com brometo de triazol 11. Em adição ao deslocamento direto do bromo pelo 2-amino-1,3,4-oxadiazol para dar o triazol-amino-oxadiazol 33, o produto resultante da reação no nitrogênio na posição 3 do oxadiazol (o triazol 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-imina 32) é também gerado. Ambos os ésteres de 2-amino-1,3,4-oxadiazol triazóis 33 bem como os ésteres de 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-imina triazóis 32 são então desprotegidos para dar os ácidos ciclo-hexil 2-amino-1,3,4-oxadiazol triazóis 35 correspondentes bem como os ácidos ciclo-hexil 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-imino triazóis 34.

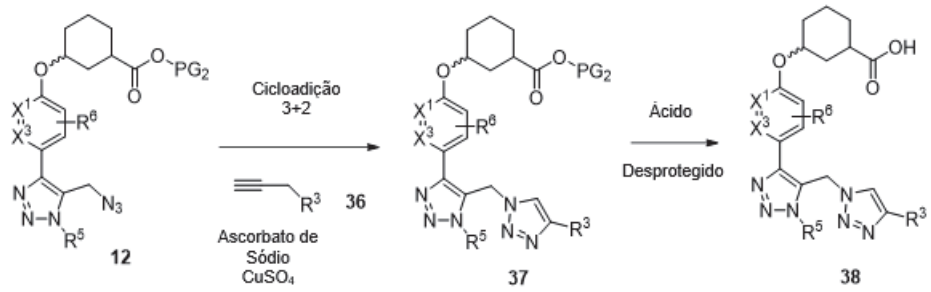
Esquema 5



[00292] O Esquema 6 descreve a síntese de ácidos ciclo-hexil bis-

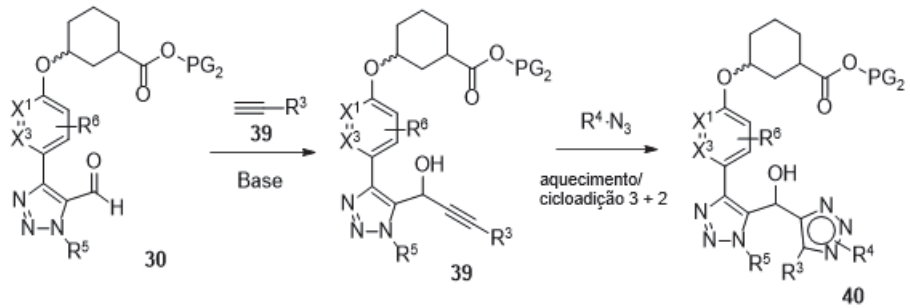
triazóis 37 N-ligados. Triazol azida 12 sofre cicloadição [3+2] mediada por Cu (por exemplo, Haldon, E**.,** *Org. Biomol. Chem.***, 2015,** 13, 9528-9550) com uma alcina 36 apropriadamente substituída para dar o éster de 1,2,3-triazol 37, que é desprotegido para prover ácidos ciclo-hexil bis-triazóis 37.

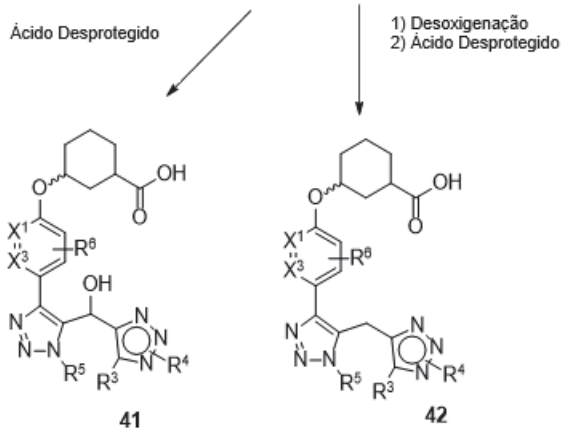
Esquema 6



[00293] O Esquema 7 descreve a síntese de ácidos bis-triazóis 41 e 42 C-ligados. O aldeído triazólico 30 é reagido com uma alcina metalada apropriada (derivada de tratamento de uma alcina 39 com uma base apropriada, por exemplo, n-BuLi ou t-BuLi) para dar a alcina-álcool triazólico 39. A alcina-álcool triazólico é então reagido com uma alquila/aril azida apropriada para dar o álcool 1,2,3-triazólico 40 correspondente. Desproteção de éster ciclo-hexil bis-triazólico dá os ácidos ciclo-hexil hidroxil-bis-triazóis 41. Alternativamente, o álcool 1,2,3-triazólico 40 pode ser desoxigenado (por exemplo, Herrmann, J. M. e outros, *Eur. J. Org. Chem.,* 2013, 7017-7027), depois do que desproteção do intermediário éster ciclo-hexil bis-triazólico provê ácidos ciclo-hexil bis-triazólico 42.

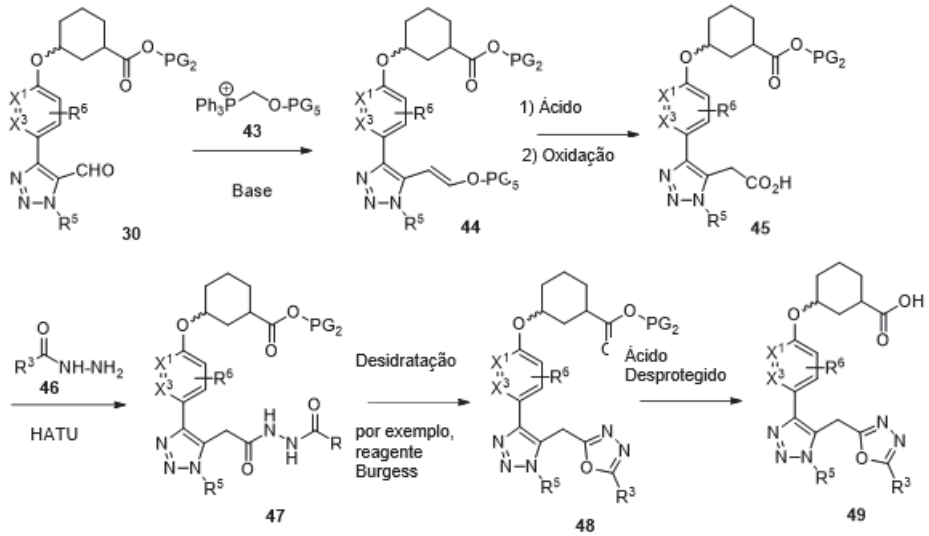
Esquema 7





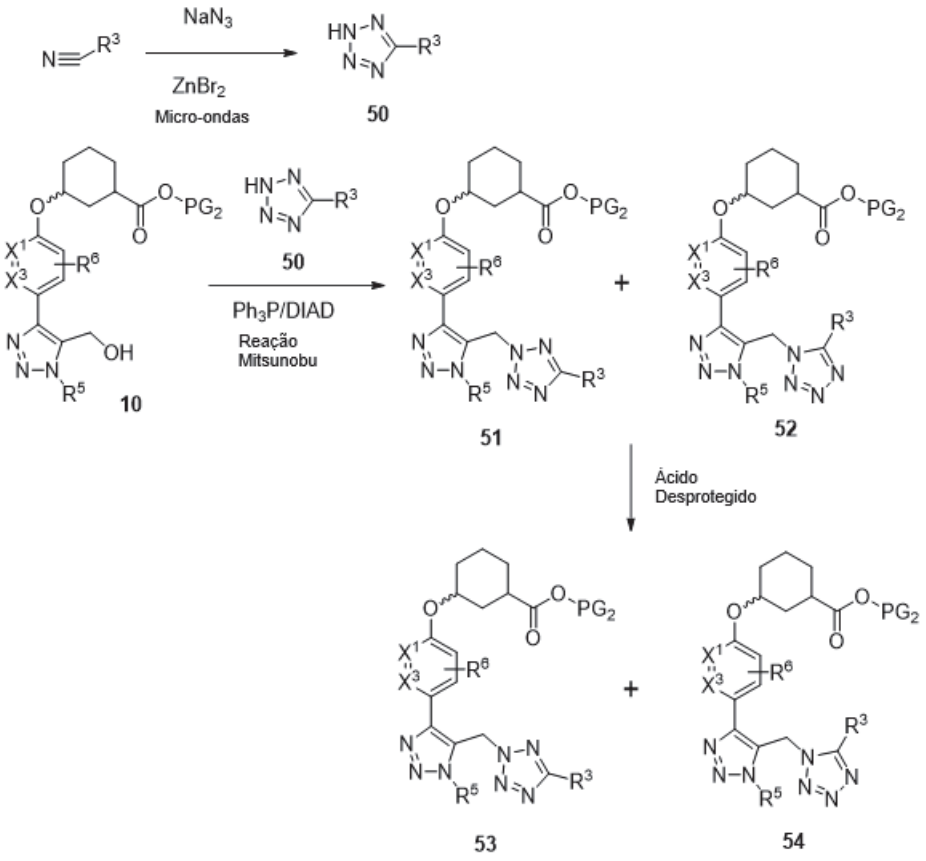
[00294] O Esquema 8 descreve a síntese de ácidos ciclo-hexil 1,2,4-oxadiazol triazólico 49. Aldeído triazólico (30 é reagido com um reagente Wittig (por exemplo, 43) para dar o éter enol triazólico 44, que sofre hidrólise mediada por ácido para dar o aldeído homologado de 30, seguido por oxidação do ácido 45 correspondente (por exemplo, com $NaClO_2$, ref. Lindgren, B. O., *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888). Acoplamento de ácido triazólico 45 com uma hidrazida apropriada 46 (por exemplo, com HATU) provê a acil hidrazida triazólica 47, que sofre reação com um agente de desidratação apropriado (por exemplo, reagente Burgess) para dar o 1,2,4-oxadiazol triazólico 48. Desproteção de éster triazólico 48 dá os ácidos ciclo-hexil 1,2,4-oxadiazol triazólicos 49.

Esquema 8



[00295] O Esquema 9 descreve a síntese de ácidos ciclo-hexil tetrazólicos 53 e 54. Uma nitrila (R^3 = alquila, arila, heteroarila) é reagida sob condições de micro-ondas com NaN_3 na presença de um ácido de Lewis (por exemplo, $ZnBr_3$) para prover os tetrazóis 50 substituídos correspondentes. O tetrazol 50 é reagido com álcool ciclo-hexil éster triazólico 10 sob condições Mitsunobu para prover os tetrazóis 51 e 52 regioisoméricos. Desproteção de ésteres de ciclo-hexila 51 e 52 provê os ácidos ciclo-hexil tetrazólicos-triazólicos regioisoméricos 53 e 54.

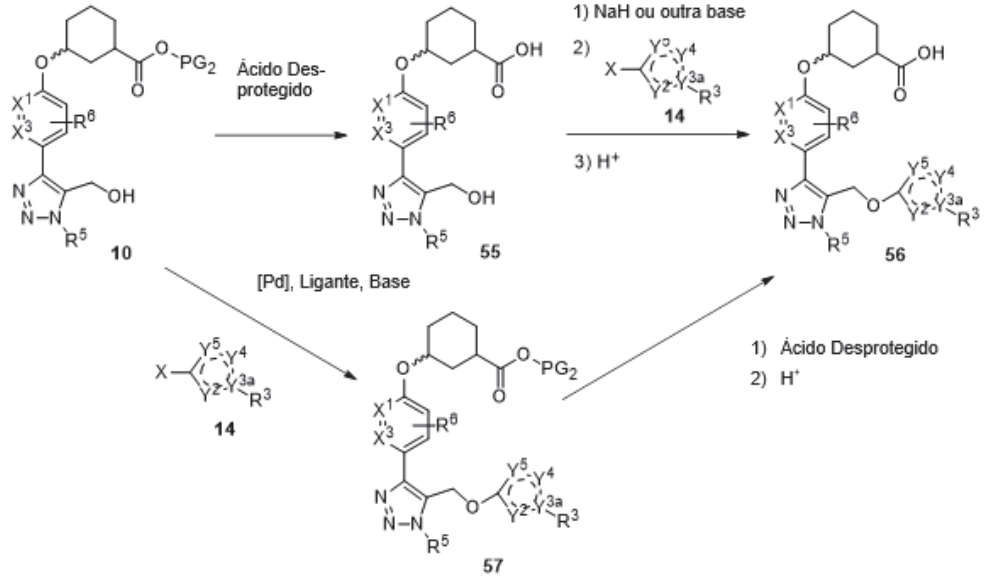
Esquema 9



[00296] O Esquema 10 descreve a síntese de ácidos contendo heteroarilóxi-triazol-piridilóxi-ciclo-hexano 56. O éster de alquila de ácido ciclo-hexanocarboxílico 10 é desprotegido para dar o ácido hidroximetil triazol-ciclo-hexil carboxílico 55. Reação S_NAr do ânion de 55 com haleto de heteroarila 14 e então acidificação provê os ácidos heteroarilóxi-metil triazol-piridilóxi-ciclo-hexanocarboxílicos 56.

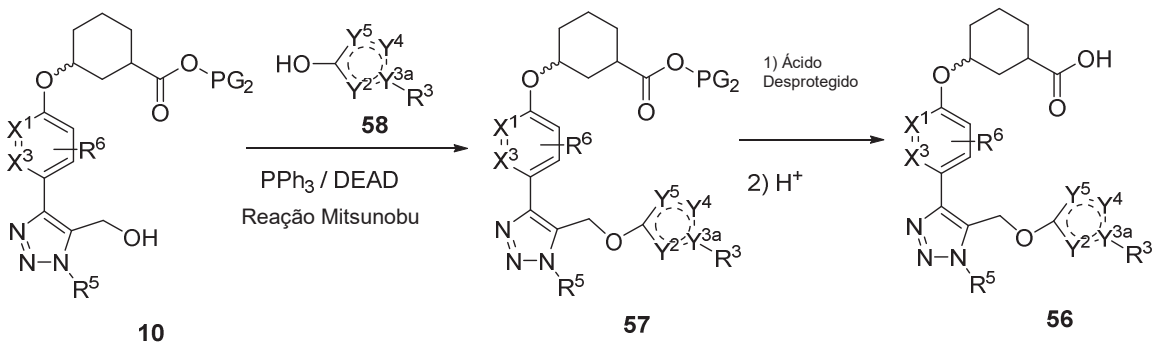
[00297] Alternativamente, o éster-álcool 10 pode reagir com haleto de heteroarila 14 sob condições de catálise de metal de transição (por exemplo, mediada por ligante Pd) para dar o heteroarilóxi metil triazol 57, que quando da desproteção de éster e então acidificação provê os ácidos heteroarilóxi-metil triazol-piridilóxi-ciclo-hexanocarboxílicos 56 desejados.

Esquema 10



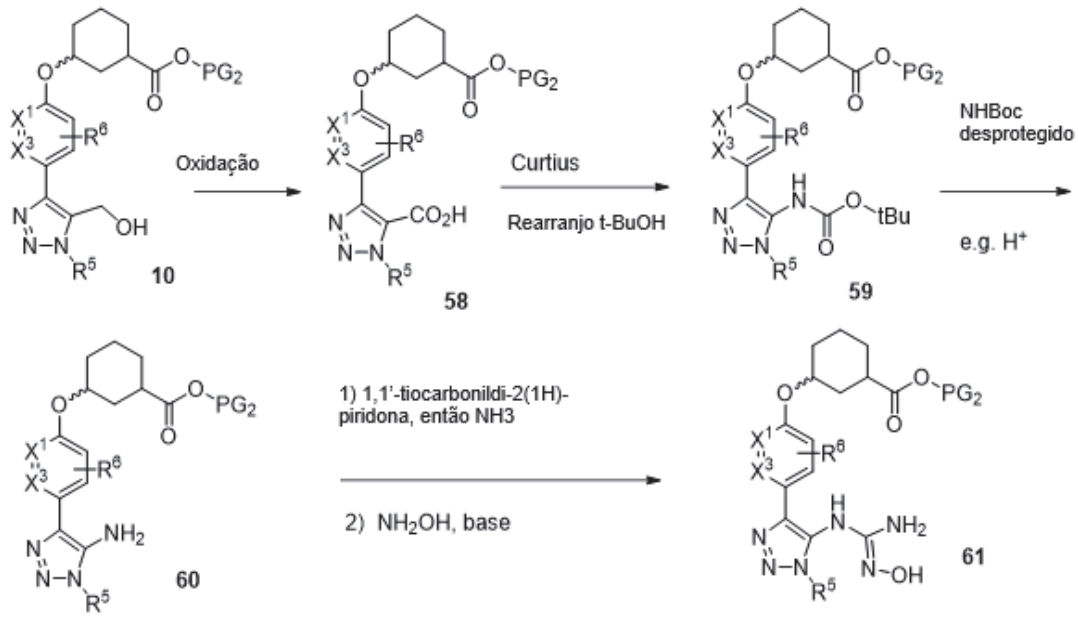
[00298] O Esquema 11 descreve uma síntese alternativa de ácidos contendo heteroarilóxi-triazol-piridilóxi-ciclo-hexano 56. O éster-álcool 10 pode reagir com compostos heteroaril hidróxi 14 sob condições de reação Mitsunobu para dar o heteroarilóxi metil triazol 57, que quando da desproteção de éster e então acidificação provê os ácidos heteroarilóxi-metil triazol-piridilóxi-ciclo-hexanocarboxílicos 56 desejados.

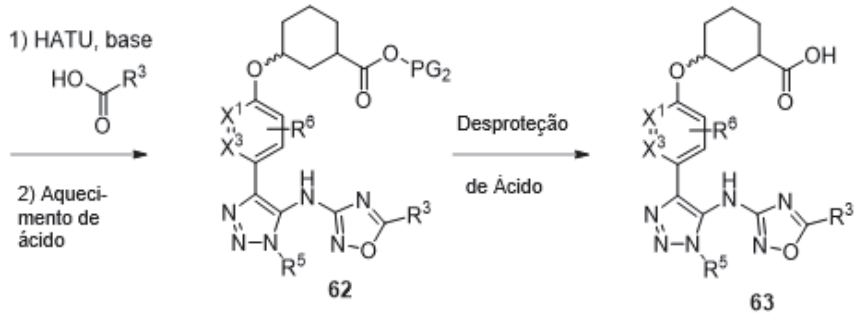
Esquema 11



[00299] O Esquema 12 descreve a síntese de ácidos triazol amino-azóis 63. Ciclo-hexil éter triazol-álcool 10 é oxidado para o ácido carboxílico 58 (por exemplo, diretamente para o ácido com dicromato de piridínio ou por meio de um procedimento de 2 etapas por meio do aldeído [oxidação Swern ou periodinana Dess-Martin seguido por oxidação de $NaClO_2$ para o ácido, por exemplo, Lindgren, B. O., *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888]). Rearranjo de Curtius de 58 na presença de t-butanol provê o NH-Boc-carbamato triazólico 59. Desproteção do triazol NH-Boc carbamato 59 sob condições ácidas provê a amina triazólica 60. A amina triazólica 60 é convertida na hidroxiguanidina 61 em duas etapas. Acoplamento de hidróxi guanina 60 com um ácido carboxílico apropriado (por exemplo, com HATU) seguido por desidratação mediada por ácido com aquecimento provê o amino oxadiazol 62. Desproteção de éster 62 provê os ácidos ciclo-hexil triazol-amino-oxadiazoicos 63 desejados.

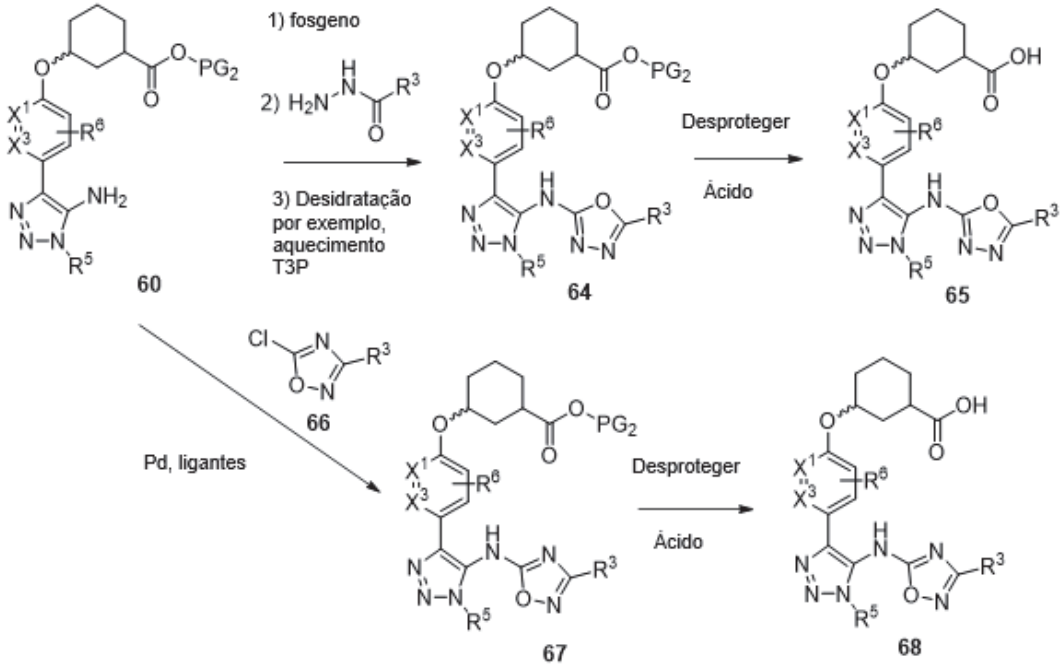
Esquema 12





[00300] O Esquema 13 descreve a síntese de ácidos amino triazóis-oxadizóis 65 e 68. Triazol-amina 60 é reagida com fosgênio seguido pela adição de uma hidrazida apropriadamente substituída. Desidratação subsequente (por exemplo, com T3P) com aquecimento provê o amino triazóico-oxadiazoico 64. Desproteção de éster 63 provê os ácidos ciclo-hexil amino triazóico-oxadiazoico 65. Alternativamente, a triazol-amina 60 sofre uma reação de acoplamento cruzado catalisada por metal de transição com um halo-oxadiazol apropriadamente substituído 66 para dar amino-oxadiazol 67, que então sofre desproteção de éster para dar os ácidos ciclo-hexil triazol-amino-oxadiazóis 68 desejados.

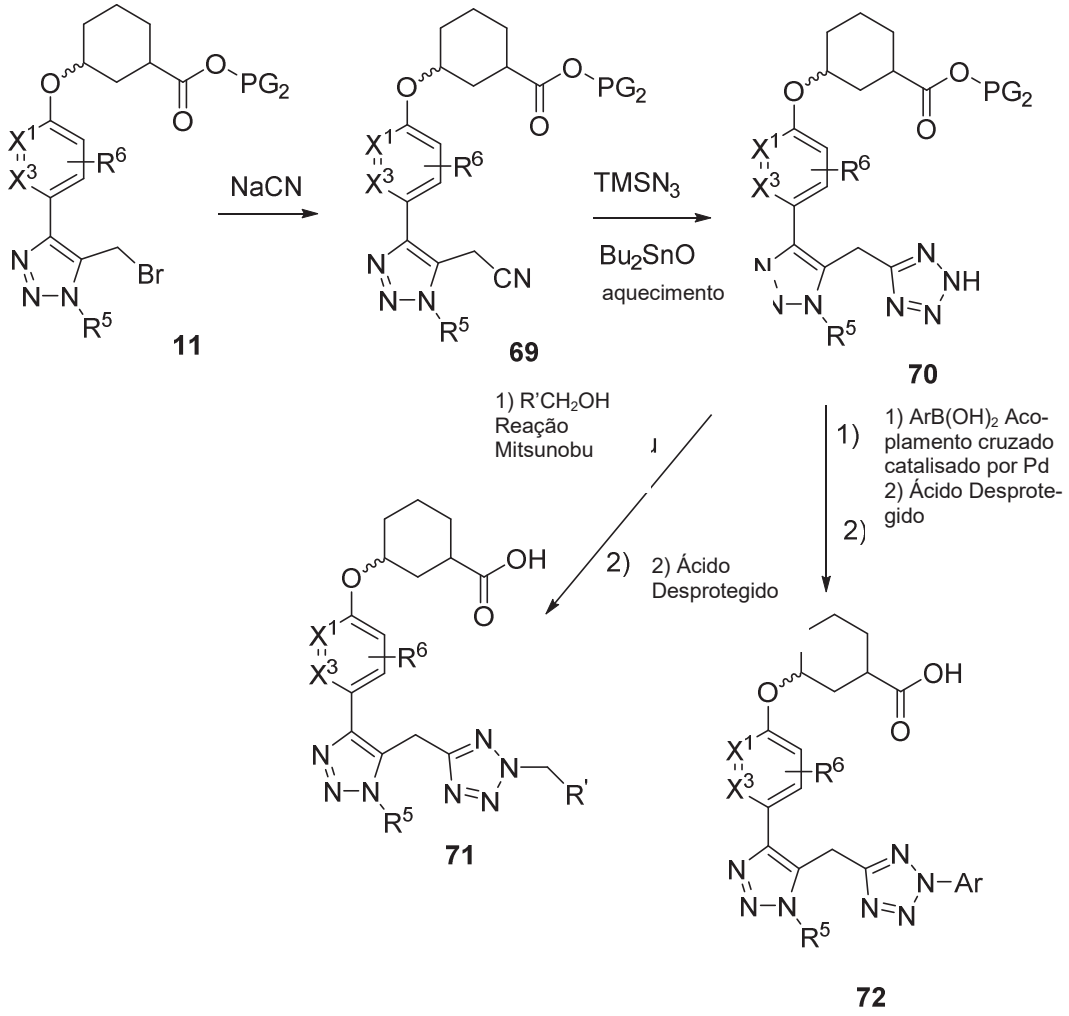
Esquema 13



[00301] O Esquema 14 descreve a síntese de ácidos ciclo-hexila

triazóis-tetrazóis 71 e 72. Reação de brometo de triazol 11 com cianida provê nitrila 69, que é então submetida a uma reação de cicloadição mediada por óxido de dialquil estanho com $TMSN_3$ (Wittenberger, S. e outros, *J. Org. Chem.,* **1993**, *58*, 4139-4141) para prover triazol-tetrazol 70. Reação de tetrazol 70 com um álcool apropriado sob condições de reação Mitsunobu seguido por desproteção de éster provê os ácidos ciclo-hexil triazóis-alquil-tetrazóis 71 desejados. Reação de tetrazol 70 com ácidos aril ou heteroarila borônicos sob condições de reação de acoplamento cruzado Chan-Lam (Qiao, J. X., e outros, *Synthesis*, **2011**, 829-856) seguido por desproteção de éster provê os ácidos ciclo-hexil triazóis-aril/heteroaril-tetrazóis 72 desejados.

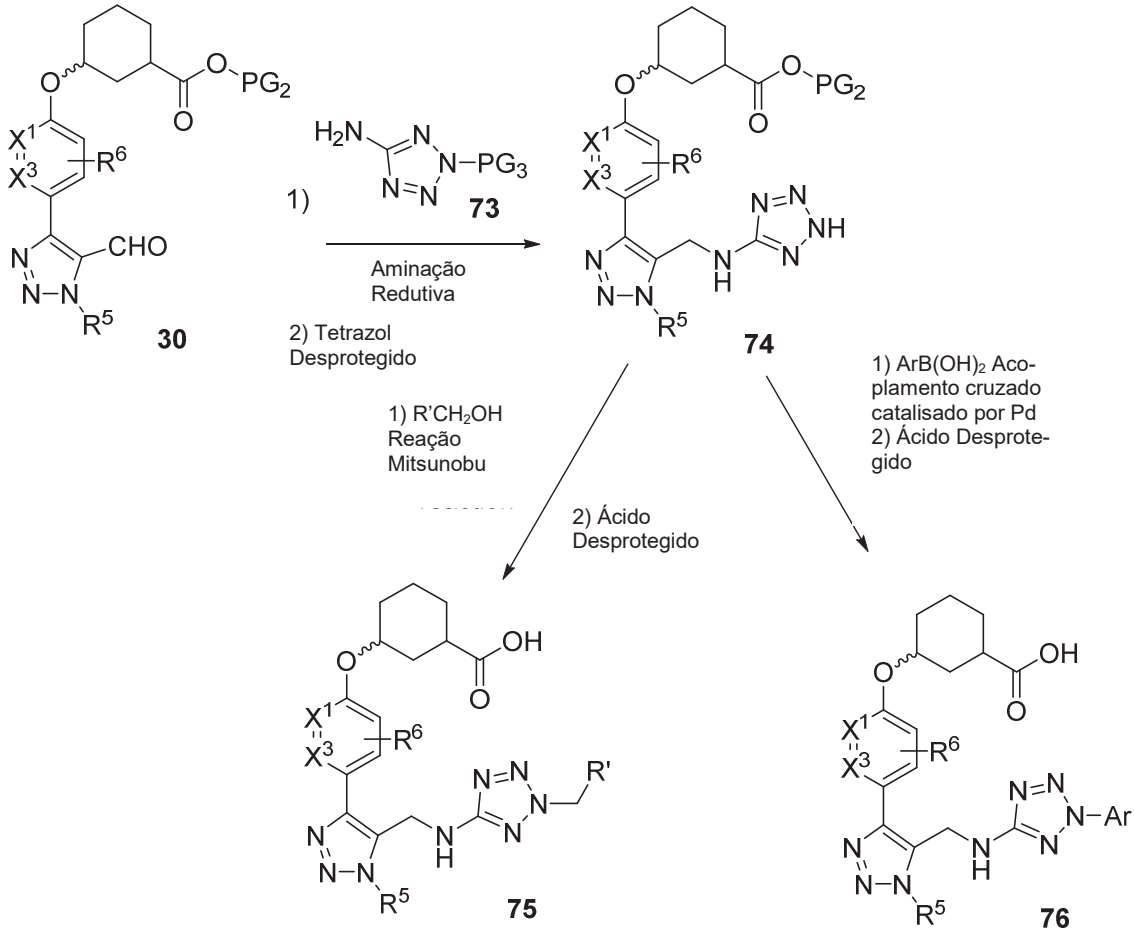
Esquema 14



[00302] O Esquema 15 descreve a síntese de ácidos ciclo-hexil

triazóis-amino-tetrazóis 75 e 76. Aminação redutiva (por exemplo, com $NaBH(OAc)_3$) de aldeído triazol 30 com amino tetrazol 73 protegido seguido por desproteção do tetrazol provê amino triazol-tetrazol 74. Reação de tetrazol 74 com um álcool apropriado sob condições de reação Mitsunobu seguido por desproteção de éster provê os ácidos ciclo-hexila triazóis-alquil-tetrazóis 75 desejados. Reação de tetrazol 74 com ácidos aril ou heteroaril borônicos sob condições de reação de acoplamento cruzado Chan-Lam Qiao, J. X., e outros, *Synthesis*, **2011**, 829-856) seguido por desproteção de éster provê os ácidos ciclo-hexil triazóis-aril/heteroaril-tetrazóis 76 desejados.

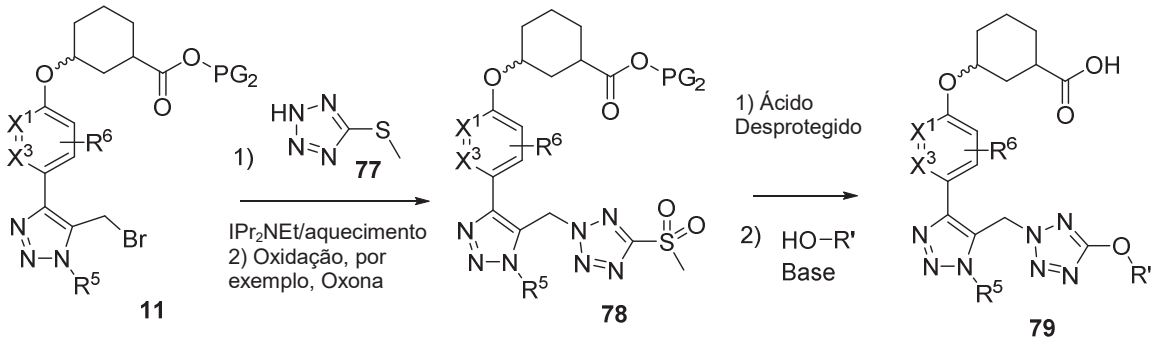
Esquema 15



[00303] O Esquema 16 descreve a síntese de ácidos ciclo-hexil triazóis-alcóxi-tetrazóis 79. Brometo de triazol 11 é reagido com 5-(metiltio)-2H-tetrazol 77 para dar o sulfeto de triazol-tetrazol, que sofre

oxidação (por exemplo, Oxone®) na tetrazol sulfona 78. Desproteção do éster 78 seguido por deslocamento da sulfona com um alcóxido apropriado (para tratamento de álcool R^3-OH com uma base apropriada, por exemplo, $KN(TMS)_2$) provê os ácidos ciclo-hexil triazóis-alcóxi-tetrazóis 79 desejados.

Esquema 16



VII. EXEMPLOS

[00304] Os Exemplos que seguem são oferecidos como ilustrativos, como um escopo parcial e modalidades particulares da invenção e não pretendem ser limitantes do escopo da invenção. Abreviações e símbolos químicos têm seus significados usuais e comuns a menos que de outro modo indicado. A menos que de outro modo indicado, os compostos descritos aqui foram preparados, isolados e caracterizados usando os esquemas e outros métodos revelados aqui ou podem ser preparados usando os mesmos.

[00305] Conforme apropriado, as reações foram conduzidas sob uma atmosfera de nitrogênio seco (ou argônio). Para reações anidras, solventes DRISOLV® da EM foram empregados. Para outras reações, solventes de grau reagente ou grau HPLC foram utilizados. A menos que de outro modo declarado, todos os reagentes comercialmente disponíveis foram usados como recebido.

[00306] Reações de micro-ondas foram realizadas usando um instrumento Biotage Initiator 400W em recipientes de reação de micro-ondas sob irradiação de micro-ondas (2,5 GHz).

HPLC/MS E MÉTODOS DE HPLC PREPARATÓRIOS/ANALÍTICOS EMPREGADOS EM CARACTERIZAÇÃO OU PURIFICAÇÃO DE EXEMPLOS

[00307] Espectros de RMN (ressonância magnética nuclear) foram tipicamente obtidos em instrumentos Bruker ou JEOL 400 MHz e 500 MHz nos solventes indicados. Todas as mudanças químicas são reportadas em ppm a partir de tetrametilsilano com a ressonância de solvente como o padrão interno. Dados espectrais de ^{1}HRMN são tipicamente reportados como segue: mudança química, multiplicidade (s = singleto, br s = singleto amplo, d = dupleto, dd = dupleto de dupletos, t = tripleto, q = quarteto, sep = septeto, m = multipleto, app = aparente), constantes de acoplamento (Hz) e integração.

[00308] Nos exemplos onde espectros de ^{1}H RMN foram coletados em d6-DMSO, uma sequência de supressão de água é frequentemente utilizada. Essa sequência suprime efetivamente o sinal de água e quaisquer picos de próton na mesma região geralmente entre 3,30-3,65 ppm que afetará a integração de próton geral.

[00309] O termo HPLC se refere a um instrumento de cromatografia líquida de alto desempenho Shimadzu com um dos métodos que seguem:

HPLC-1: coluna Sunfire C18 (4,6 × 150 mm) 3,5 μm, gradiente de a partir de 10 a 100% B:A por 12 min, então permanência por 3 min em B 100%.

Fase móvel A: TFA 0,05% em água:CH_3CN (95:5)

Fase móvel B: TFA 0,05% em CH_3CN:água (95:5)

Tampão de TFA pH = 2,5; Taxa de fluxo: 1 mL/ min; Comprimento de onda: 254 nm, 220 nm.

HPLC-2: XBridge Phenil (4,6 × 150 mm) 3,5 μm, gradiente de a partir de 10 a 100% B:A por 12 min, então permanência por 3 min em B 100%.

Fase móvel A: TFA 0,05% em água:CH_3CN (95:5)

Fase móvel B: TFA 0,05% em CH_3CN:água (95:5)

Tampão de TFA pH = 2,5; Taxa de fluxo: 1 mL/ min; Comprimento de onda: 254 nm, 220 nm.

HPLC-3: Chiralpak AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 μm.

Fase Móvel: 30% EtOH-heptano (1:1) / 70% CO_2

Taxa de fluxo = 40 mL/min, 100 Bar, 35 °C; Comprimento de onda: 220 nm

HPLC-4: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7-μm;

Fase móvel A: 5:95 CH_3CN:água com NH_4OAc 10 mM;

Fase móvel B: 95:5 CH_3CN:água com NH_4OAc 10 mM;

Temperatura: 50 °C; Gradiente: B 0-100% durante 3 min, então uma permanência de 0,75-min em B 100%; Fluxo: 1,11 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

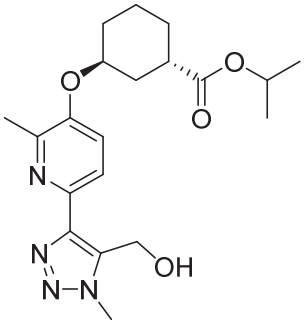
HPLC-5: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7-μm;

Fase móvel A: 5:95 CH_3CN:água com TFA 0,1%;

Fase móvel B: 95:5 CH_3CN:água com TFA 0,1%;

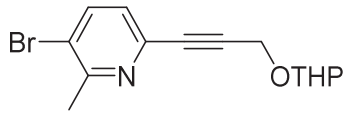
Temperatura: 50 °C; Gradiente: B 0-100% durante 3 min, então uma permanência de 0,75-min em B 100%; Fluxo: 1,11 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

Intermediário 1. (1S,3S)-3-((6-(5-(Hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de isopropila



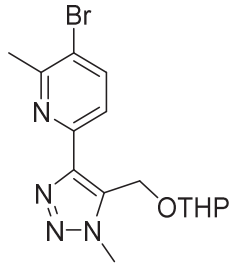
Intermediário 1A. 3-Bromo-2-metil-6-(3-((tetra-hidro-2H-piran-2-il)óxi)

prop-1-in-1-il)piridina



[00310] A uma solução de 2,5-dibromo-6-metil-piridina (5 g, 21,11 mmol) e 2-(prop-2-in-1-ilóxi) tetra-hidro-2H-pirano (4,44 g, 31,7 mmol) em MeCN (42,2 mL) foi adicionado Et_3N (8,83 mL, 63,3 mmol). A solução foi desgaseificada sob N_2, então $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (0,74 g, 1,06 mmol) e CuI (0,20 g, 1,06 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada por RT por 14 h, após o que a mistura de reação foi filtrada através de um tampão de Celite® e o tampão foi lavado com EtOAc (2 X 10 mL). Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo*; o resíduo foi cromatografado (SiO_2; gradiente contínuo de a partir de EtOAc 0% a 100% em hexanos durante 20 min) para dar o composto do título como um sólido branco (6,0 g, 20,3 mmol, 96% de rendimento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J*=8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J*=8,4, 0,4 Hz, 1H), 4,91 (t, *J*=3,3 Hz, 1H), 4,61 - 4,45 (m, 2H), 3,98 - 3,81 (m, 1H), 3,66 - 3,44 (m, 1H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,72 - 1,52 (m, 2H). LCMS, $[M+H]^+$ = 298,0.

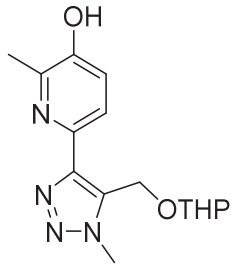
Intermediário 1B. 3-Bromo-2-metil-6-(1-metil-5-(((tetra-hidro-2H-piran-2-il)ilóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina



[00311] Uma solução de Intermediário 1A (6,0 g, 20,3 mmol) em tolueno (20 mL) e $TMSCH_2N_3$ (7,85 g, 60,8 mmol) foi aquecida a 90 °C sob Ar por 15 h, então foi esfriada para RT. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em THF (20 mL). À mistura foi adicionado TBAF (20,3 mL de uma solução 1 M em THF, 20,3 mmol) a

0 °C. Após agitar por 10 min, a reação foi terminada conforme determinado através de HPLC preparativa. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi cromatografado (SiO_2; gradiente contínuo de a partir de EtOAc 0% a 100% em hexanos durante 20 min) para dar o composto do título (2,1 g, 29% de rendimento) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J*=8,4 Hz, 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 Hz, 1H), 3,65 - 3,48 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,88 - 1,68 (m, 2H), 1,56 (br. s., 2H).

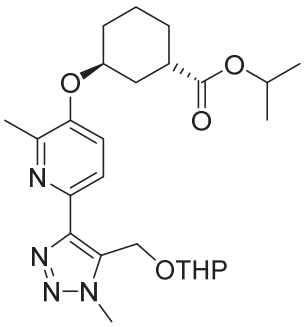
Intermediário 1C. 2-Metil-6-(1-metil-5-(((tetra-hidro-2H-piran-2-il)ilóxi) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-ol



[00312] A uma solução desgaseificada (aspergida com Ar 3X) de Intermediário 1B (213 mg, 0,60 mmol), bis(pinacolato)diboro (230 mg, 0,91 mmol) e KOAc (178 mg, 1,81 mmol) em THF foi adicionado $Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg, 0,03 mmol). A mistura de reação foi aquecida em um tubo selado a 80°C por 16 h, então foi esfriada para RT e dividida entre água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 X 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos ($MgSO_4$), filtrados e concentrados *in vacuo*. O produto de pinacol boronato bruto foi levado para a próxima etapa sem purificação adicional. A uma solução do produto de pinacol boronato bruto (241 mg, 0,603 mmol) em EtOAc (2 mL) foi adicionado H_2O_2 (0,19 mL de uma solução aq. 30%, 6,0 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 1 h, então foi esfriada para 0 °C e arrefecida pela adição lenta de Na_2SO_3 aq. saturado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3

X 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2; gradiente contínuo de a partir de EtOAc 0% a 100% em hexanos durante 20 min) para dar o composto do título (150 mg, 86%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400M Hz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 8,06 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,28 (d, *J*=2,4 Hz, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,65 - 1,51 (m, 2H). LCMS, $[M+H]^+$ = 291,2.

Intermediário 1D. (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((tetra-hidro-2H-piran-2-il)ilóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de isopropila



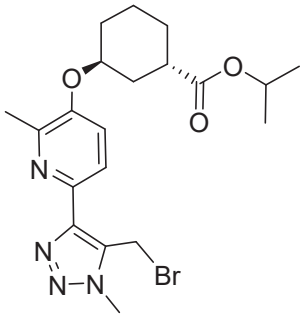
[00313] A uma solução de Intermediário 1C (1,18 g, 4,06 mmol) e 3-hidroxiciclo-hexano carboxilato de (1S, 3R)-isopropila (sintetizado de acordo com o procedimento descrito no US2007/0197788A1, 1,51 g, 8,13 mmol) em tolueno (81 mL) foi adicionado Bu_3P (3,17 mL, 12,2 mmol). A essa mistura agitada foi adicionada (E)-diazeno-1,2-diilbis(piperidin-1-il-metanona) (3,08 g, 12,2 mmol) em porções, e a mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 120 min, então foi esfriada para RT. Nesse ponto uma LCMS da mistura de reação mostrou o produto desejado. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo.* O resíduo foi cromatografado (SiO_2; gradiente contínuo de a partir de EtOAc 0% a 100% em hexanos durante 20 min) para dar o composto do título (1,2 g, 2,62 mmol, 64,4% de rendimento) como uma espuma branca. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 5,45 - 5,24 (m, 2H), 5,04 (dt, *J*=12,5, 6,3 Hz,

1H), 4,83 - 4,64 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,91 (ddd, *J*=11,2, 7,9, 3,1 Hz, 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 Hz, 6H).

Intermediário 1

[00314] A uma solução de Intermediário 1D (1,7 g, 3,71 mmol) em MeOH (37 mL) foi adicionado PPTS (0,932 g, 3,71 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 60°C por 2 h, então foi esfriada para RT, diluída com água e $NaHCO_3$ aq. sat., então foi extraída com EtOAc (3 X 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados *in vacuo* e cromatografados (SiO_2; gradiente contínuo de a partir de EtOAc 0% a 100% em Hexanos, 20 min) para dar o composto do título como uma espuma branca (1,36 g, 3,63 mmol, 98% de rendimento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 1H), 4,96 (dt, *J*=12,5, 6,3 Hz, 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 Hz, 6H).

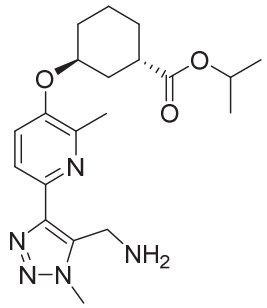
Intermediário 2. 3-((6-(5-(Bromometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexanocarboxilato de (1S,3S)-isopropila



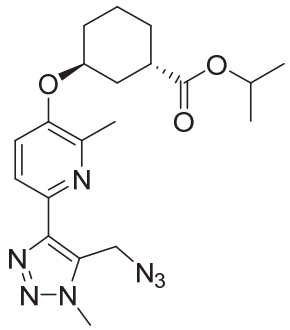
[00315] A uma solução a 0º C de Intermediário 1 (0,28 g, 0,721 mmol) em DME (7 mL) foi adicionado PBr_3 (0,17 mL, 1,802 mmol). A reação foi agitada de um dia para o outro a RT, então foi esfriada para 0 °C e neutralizada com $NaHCO_3$ aq. sat. para pH ~~7. A mistura foi dividida entre EtOAc (50 mL) e água (5 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromato-

grafado ($SiO_2$12 g; gradiente contínuo de a partir de 0% a 50% de EtOAc em hexanos durante 25 min) para dar o composto do título (300 mg, 0,665 mmol, 92% de rendimento) como um sólido branco. LCMS, $[M + H]^+$ = 451,2. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,26 (d, *J*=1,4 Hz, 2H), 5,03 (spt, *J*=6,3 Hz, 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).

Intermediário 3. 3-((6-(5-(Aminometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexanocarboxilato de (1S,3S)-isopropila



Intermediário 3A. 3-((6-(5-(Azidometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexanocarboxilato de (1S,3S)-isopropila

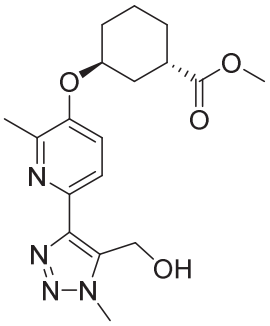


[00316] A uma solução de Intermediário 2 (100 mg, 0,22 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionado NaN_3 (36 mg, 0,55 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 80 °C por 1 h; nesse ponto, análise LCMS indicou que a reação estava completa. A mistura de reação foi esfriada para RT, dividida entre EtOAc e água (10 mL cada) e a mistura resultante foi agitada a RT. Depois de 15 min, a camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O composto do título bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS, $[M + H]^+$ = 414,3.

Intermediário 3

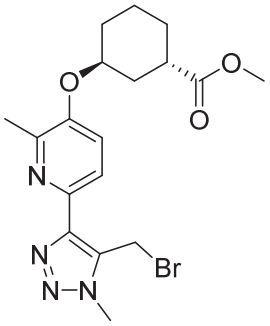
[00317] A uma solução de Intermediário 3A (92 mg, 0,22 mmol) em THF (1 mL) e H_2O (0,3 mL) foi adicionado Ph_3P (58 mg, 0,22 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT de um dia para o outro, então foi absorvida EtOAc e água (10 mL cada). A mistura foi agitada em RT por 15 min. A camada orgânica separada foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado ($SiO_2$12 g; EtOAc 100% por 10 min, então um gradiente contínuo de a partir de 0% a 10% de MeOH em CH_2Cl_2 durante 20 min; Taxa de fluxo = 30 mL/min) para dar o composto do título (81 mg, 0,21 mmol, 94% de rendimento) como um óleo bege LCMS, $[M + H]^+$ = 388,3.

Intermediário 4. (1S,3S)-3-((6-(5-(Hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



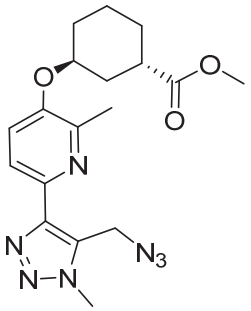
[00318] O Intermediário 4 foi sintetizado a partir de carboxilato de (1S, 3R)-metil 3-hidroxiciclo-hexane e Intermediário 1C (usando a mesma sequência sintética que foi usada para sintetizar o Intermediário 1 a partir de 3-hidroxiciclo-hexanocarboxilato de (1S, 3R)-isopropila e Intermediário 1C). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,72 (dp, *J* = 5,1, 2,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,82 (tt, *J* = 10,2, 3,9 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,19 – 1,54 (m, 8H). LCMS, $[M+H]^+$ = 361,2.

Intermediário 5. (1S,3S)-3-((6-(5-(Brometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



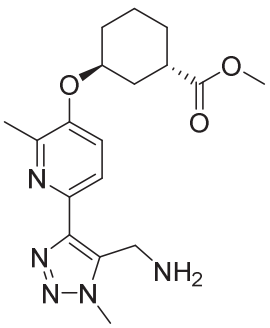
[00319] O Intermediário 5 foi sintetizado a partir de Intermediário 4 (usando o mesmo procedimento que foi usado para sintetizar Intermediário 2 a partir de Intermediário 1). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,32 – 5,22 (m, 2H), 4,73 (dp, *J* = 4,7, 2,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,86 (tt, *J* = 10,6, 4,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,21 – 1,60 (m, 8H). LCMS, $[M+H]^+$ = 423,1.

Intermediário 6. (1S,3S)-3-((6-(5-(Azidometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



[00320] Intermediário 6 foi sintetizado a partir de Intermediário 5 (usando o mesmo procedimento que foi usado para sintetizar Intermediário 3A a partir do Intermediário 2). LCMS, $[M+H]^+$ = 386,1.

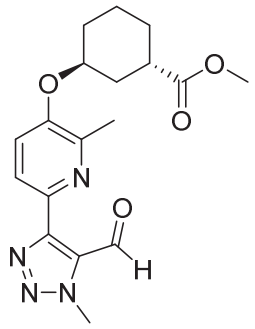
Intermediário 7. (1S,3S)-3-((6-(5-(aminometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



[00321] O Intermediário 7 foi sintetizado a partir de Intermediário 5 (usando a mesma sequência sintética que foi usada para sintetizar Intermediário 3 a partir do Intermediário 3A).

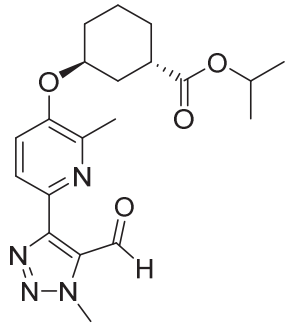
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,70 (dp, *J* = 5,1, 2,7 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,83 (tt, *J* = 10,5, 3,9 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,19 – 1,56 (m, 8H). LCMS, $[M+H]^+$ = 360,1.

Intermediário 8. (1S,3S)-3-((6-(5-Formil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



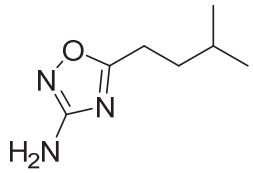
[00322] A uma solução de Intermediário 4 (0,37 g, 1,03 mmol) em CH_2Cl_2 (6 mL) foram sucessivamente adicionados $NaHCO_3$ (0,43 g, 5,13 mmol) e Periodinana Dess-Martin (0,52 g, 1,23 mmol). A reação foi agitada por RT por 1 h, depois do que TLC (hexanos/EtOAc = 1/3) mostrou desaparecimento de material de partida e aparecimento de produto. O sólido branco foi filtrado através de Celite, que foi enxaguada com EtOAc. O filtrado foi lavado com $NaHCO_3$ aq. sat., água e salmoura, seco (Na_2SO_4) e concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (40 g SiO_2; gradiente contínuo de a partir de 0%-80% de EtOAc/ hexanos durante 20 min) para dar o composto do título (365 mg, 1,02 mmol, 99% de rendimento) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 359,1.

Intermediário 9. (1S,3S)-3-((6-(5-Formil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de isopropila



[00323] O Intermediário 9 foi sintetizado a partir de intermediário 1 da mesma maneira que Intermediário 8 foi sintetizado a partir de Intermediário 4. $[M + H]^+$ = 387,1; ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 10,96 (s, 1H), 8,08 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 5,03 (dt, *J*=12,5, 6,3 Hz, 1H), 4,75 - 4,70 (m, 1H), 4,35 (s, 3H), 2,83 - 2,72 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 3H), 1,85 - 1,57 (m, 4H), 1,25 (dd, *J*=6,2, 2,0 Hz, 6H).

Intermediário 10. 5-Isopentil-1,2,4-oxadiazol-3-amina

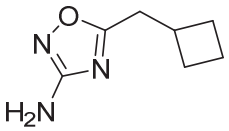


[00324] A uma suspensão a 0º C de hidrogeno cianamida sódica (NaHNCN; 1,43 g, 22,3 mmol) em THF (14,9 mL) foi adicionado em gotas cloreto de 4-metilpentanoíla (1,0 mL, 7,43 mmol). A reação foi deixada aquecer para RT e agitada em RT por 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O sólido amarelo resultante foi dissolvido em H_2O (20 mL) e o pH foi ajustado para 6,5 com HCl aq. 10%. A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 20 mL). A camada aquosa foi acidificada para pH 1,5 com HCl aq. 10% e extraída com DCM (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo* para dar *N*-ciano-4-metilpentanamida (0,95 g, 91 %) como um líquido incolor.

[00325] A uma solução de *N*-ciano-4-metilpentanamida (0,95 g, 6,78 mmol) em EtOH (10 mL) foi adicionado NH_2OH.HCl (0,706 g, 10,2 mmol), seguido por piridina (2,19 mL, 27,1 mmol). A reação foi agitada

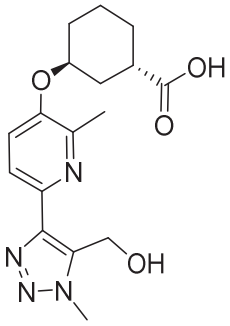
por RT por 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre DCM e água. A camada aquosa foi extraída com DCM (2x). Os extratos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo* para dar o composto do título (0,89 g, 85%) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 156,1. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,51 (br s, 2H), 2,86 - 2,68 (m, 2H), 1,76 - 1,55 (m, 3H), 0,96 (d, *J*=6,3 Hz, 6H).

Intermediário 11. 5-(Ciclobutilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina



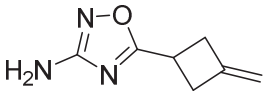
[00326] A uma solução a 0º C de ácido 2-ciclobutilacético (0,194 g, 1,70 mmol) em DMF (3,4 mL) foram sucessivamente adicionados NaHNCN (0,109 g, 1,70 mmol), DIEA (1,48 mL, 8,50 mmol) e HATU (0,776 g, 2,04 mmol). A reação foi deixada aquecer para RT e agitada em RT por 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi suspenso em EtOH (2 mL), então $NH_2OH.HCl$ (0,177 g, 2,55 mmol) foi adicionado, seguido por piridina (0,550 mL, 6,80 mmol). A reação foi agitada por RT por 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre DCM e água; a camada aquosa foi extraída com DCM (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado ($SiO_2$12 g, gradiente contínuo de a partir de 0-EtOAc 100%:Hex) para dar o composto do título (0,14 g, 54 %) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 154,1. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,61 - 4,26 (m, 2H), 2,87 - 2,66 (m, 3H), 2,21 - 2,10 (m, 2H), 1,95 - 1,66 (m, 4H).

Intermediário 12. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



[00327] A uma solução de Intermediário 1 (0,62 g, 1,596 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado KOH (0,448 g, 7,98 mmol) em água (2 mL) em RT em gotas. A mistura de reação foi agitada em RT de um dia para o outro, então foi concentrada *in vacuo* e acidificada com HCl conc. para pH ~ 3. Os sólidos foram filtrados, lavados com água e secos a RT para dar o composto do título (0,45 g, 1,30 mmol, 81% de rendimento) como um sólido branco. LCMS, $[M + H]^+$ = 347,1. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,05 – 1,40 (m, 8H).

Intermediário 13. 5-(3-Metilenociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina

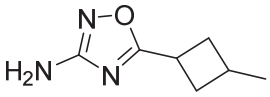


[00328] A uma solução de ácido 3-metilenociclobutano-1-carboxílico (1,22 g, 10,88 mmol) em DCM (9,1 mL) foi adicionado DMF (0,042 mL, 0,544 mmol) seguido por cloreto de oxalila (0,95 mL, 10,88 mmol). A reação foi agitada por RT por 4h. A mistura de reação foi adicionada em gotas a uma suspensão resfriada (0ºC) de hidrogenocianamida sódica (2,09 g, 32,6 mmol) em THF (21,8 mL). Seguindo a adição, a reação foi deixada aquecer para RT. Depois de 18 h, a reação foi concentrada. O sólido amarelo resultante foi dissolvido em água destilada (25 mL) e a solução alcalina foi ajustada para pH 6,5 com HCl 10%. A mistura foi então extraída com EtOAc (2 x 25 mL). A camada aquosa foi acidificada para pH 1,5 com HCl 10% e extraída com DCM (3 x 25 mL). As camadas de DCM foram combinadas, secas (Na_2SO_4), filtra-

das e concentradas *in vacuo* para dar *N*-ciano-3-Metilenociclobutano-1-carboxamida (1,48 g, 100%) como um líquido amarelo.

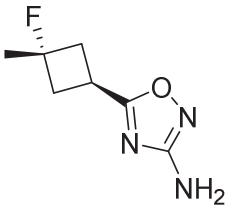
[00329] A uma solução de *N*-ciano-3-metilenociclobutano-1-carboxamida (1,48 g, 10,88 mmol) em EtOH (43,5 mL) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (1,13 g, 16,32 mmol) seguido por piridina (3,5 mL, 43,5 mmol). A reação foi agitada por RT por 18 h e então a reação foi concentrada. O resíduo foi dividido entre DCM e água e então as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (2x). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de fase normal (coluna de SiO_2 40 g, eluindo com 0-EtOAc 100%/Hex) para dar o composto do título (1,2 g, 73%) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 152,0. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,96 - 4,85 (m, 2H), 4,40 (br s, 2H), 3,64 (quin, *J*=8,3 Hz, 1H), 3,21 - 3,05 (m, 4H).

Intermediário 14. 5-(3-Metilciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-amina

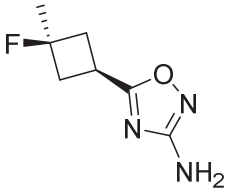


[00330] A uma solução de 5-(3-metilenociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina (50 mg, 0,331 mmol) em EtOH (2 mL) foi adicionado paládio sobre carbono 10% (35,2 mg, 0,033 mmol). Gás hidrogênio (balão) foi borbulhado através de uma mistura de reação por alguns minutos, então a reação foi agitada sob um balão de hidrogênio por 2 h. A mistura de reação foi filtrada em uma almofada de Celite®, enxaguando com MeOH. O filtrado foi concentrado para dar o composto do título (50 mg, 99%) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 153,9. O material foi levado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Intermediário 15. 5-((1R,3R)-3-flúor-3-Metilciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-amina



5-(Cis-3-flúor-3-Metilciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-amina

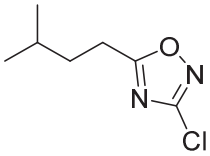


[00331] Uma suspensão amarela a 0º C de hexaidrato de oxalato de Fe(III) (726 mg, 1,50 mmol) em água (30 mL) foi desgaseificada borbulhando N_2 através de uma mistura de reação por 10 min. Select-fluor (531 mg, 1,50 mmol) e MeCN (15 mL) foram adicionados, seguido por uma solução de 5-(3-metilenociclo-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina (113 mg, 0,75 mmol) em MeCN (15 mL). Finalmente, $NaBH_4$ (91 mg, 2,40 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada por 2 min, depois do que mais $NaBH_4$ (91 mg, 2,40 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 30 min, então foi arrefecida pela adição de NH_4OH aq. 30% (12 mL) e extraída com MeOH 10%em DCM (2x). Os extratos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 12 g, gradiente contínuo de EtOAc de a partir de 0-100% em Hexanos) para dar o composto do título (38 mg, 30%) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 172,0. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,58 (br s, 2H), 3,72 (tt, *J*=9,8, 6,8 Hz, 1H), 2,92 - 2,76 (m, 2H), 2,63 - 2,45 (m, 2H), 1,54 (d, *J*=22,3 Hz, 3H). Ainda, 5-((Trans-3-flúor-3-Metilciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-amina (38 mg, 30%) foi também obtida como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 172,0. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,59 (br s, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 2,84 - 2,72 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 1,57 (d, *J*=21,7 Hz, 3H).

[Os isômeros cis/trans foram atribuídos de acordo com a ^1H

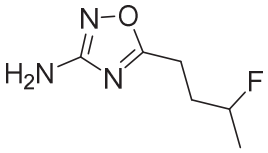
RMN (trans metina adjacente ao oxadiazol mais a jusante) no WO2013/134298].

Intermediário 16. 3-Cloro-5-Isopentil-1,2,4-oxadiazol



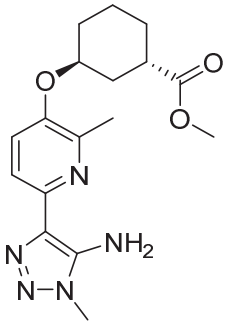
[00332] A uma solução esfriada (0º C) de 5-isopentil-1,2,4-oxadiazol-3-amina (400 mg, 2,58 mmol) em HCl 37% (25,8 mL) foi adicionado foi adicionada em gotas uma solução de nitrito de sódio (445 mg, 6,44 mmol) em água (2 mL). A reação foi agitada por 2 h a 0 °C. A mistura de reação foi diluída com água e então extraída com DCM (3x). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O produto bruto foi cromatografado (coluna de SiO_2 12g, eluindo com EtOAc 0-100% em n-hexanos) para dar o composto do título (320 mg, 71%) como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2,92 (t, *J*=7,8 Hz, 2H), 1,79 - 1,61 (m, 3H), 0,98 (d, *J*=6,3 Hz, 6H). O material foi levado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Intermediário 17. 5-(3-Fluorbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina

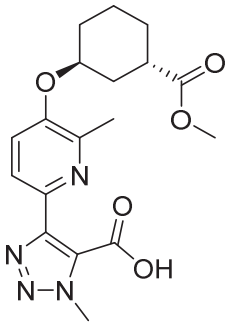


[00333] 5-(3-Fluorbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina (38 mg, 32% de sólidos brancos) foi preparada a partir de 5-(but-3-em-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-amina (104 mg, 0,75 mmol) de acordo com o procedimento descrito para a síntese de (5-((1R,3R)-3-flúor-3-metilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina. LCMS, $[M+H]^+$ = 160,0. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,88-4,64 (m, 1H), 4,48 (br s, 2H), 3,06-2,81 (m, 2H), 2,17-1,97 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 3H).

[00334] Intermediário 18. (1S,3S)-3-((6-(5-Amino-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila

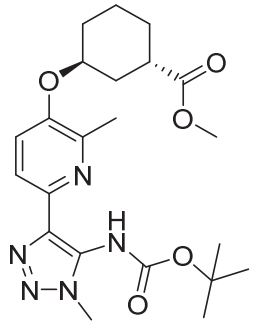


Intermediário 18A. Ácido 4-(5-(((1S,3S)-3-(metoxicarbonil)ciclo-hexil) óxi)-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico



[00335] A uma mistura de Intermediário 8 (2,36 g, 6,58 mmol), NaH_2PO_4 (3,95 g, 32,9 mmol), 2-metil-2-buteno, (26,35 ml de uma solução 2M em THF; 52,7 mmol), água (1,7 mL) e t-BuOH (8,4 mL) em RT foi adicionado $NaClO_2$ (1,489 g, 13,17 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 3 h, então foi despejada em salmoura e extraída com EtOAc (3X). Os extratos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo* para dar o composto do título bruto (2,40 g, 97 %) como um sólido branco. Esse ácido bruto foi usado na reação seguinte sem purificação adicional. LC-MS, $[M+H]^+$ = 375,0. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 – 8,19 (m, 1H), 7,67 – 7,40 (m, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 3H), 3,78 – 3,63 (m, 3H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,67 – 2,53 (m, 3H), 1,99 – 1,83 (m, 3H), 1,80 – 1,62 (m, 5H).

Intermediário 18B. (1S,3S)-3-((6-(5-((terc-Butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila

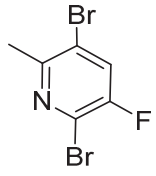


[00336] Uma mistura de Intermediário 18A (0,60 g, 1,6 mmol), $(Fo)_2PON_3$ (0,63 mL, 2,9 mmol), t-butanol (0,46 mL, 2,4 mmol), TEA (0,89 mL, 6,4 mmol) em tolueno (5,3 mL) foi agitada a 80 °C por 1 h, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 40 g; gradiente contínuo de a partir de 0% a 60% de EtOAc em n-hexanos) para dar o composto do título (0,44 g, 62%) como uma espuma branca. LC-MS, $[M+H]^+$ = 446,4.

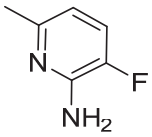
Intermediário 18

[00337] Uma solução de Intermediário 18B (0,44 g, 0,99 mmol) em CH_2Cl_2 (9 mL) e TFA (1 mL) foi agitada em RT por 16 h, então foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi dissolvido em DCM, lavado com $NaHCO_3$ aq. sat. e salmoura, seco (Na_2SO_4) e concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 24 g; gradiente contínuo de a partir de EtOAc 0% a 100% em hexano por 30 min e EtOAc 100% por 20 min) para dar o composto do título (0,20 g, 59%) como um sólido branco. LCMS, $[M + H]^+$ = 346,2. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 5,29 (br s, 2H), 4,69 - 4,64 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,83 (tt, *J*=10,5, 3,9 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 3H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,66 - 1,54 (m, 3H).

Intermediário 19. 2,5-Dibromo-3-flúor-6-metilpiridina

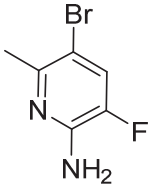


Intermediário 19A. 3-flúor-6-metilpiridin-2-amina



[00338] A uma solução de 2-bromo-3-flúor-6-metilpiridina (5,0 g, 26,3 mmol) em etileno glicol (50 mL) e NH_4OH aq. 28% (63 mL; 450 mmol) foram adicionados Cu_2O (0,19 g, 1,32 mmol), K_2CO_3 (0,73 g, 5,26 mmol) e N1, N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,29 mL, 2,63 mmol). A mistura de reação foi purgada com N_2, então foi aquecida a 80°C de um dia para o outro em um tubo selado, depois do que ela foi esfriada para RT e extraída com CH_2Cl_2 (3x). Os extratos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2; gradiente contínuo de EtOAc de a partir de 0-100% em Hexanos) para dar o composto do título (2,81 g, 85% de rendimento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11 (dd, *J*=10,6, 8,1 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J*=8,0, 3,0 Hz, 1H), 4,55 (br s, 2H), 2,38 (s, 3H).

Intermediário 19B. 5-bromo-3-flúor-6-metilpiridin-2-amina



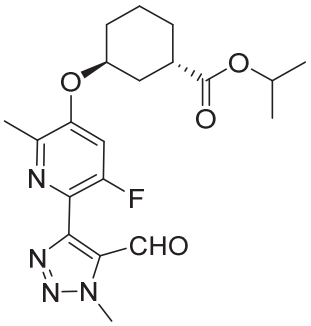
[00339] A uma solução a 0º C de Intermediário 19A (3,91 g, 31,0 mmol) em CH_3CN (100 mL) foi adicionado em porções NBS (5,52 g, 31,0 mmol) enquanto mantendo a temperatura de reação em ≤5°C. A mistura de reação foi agitada em RT por 30 min, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2; EtOAc 30% isocrático em Hexanos) para dar o composto do título (6,14 g, 97% de rendimento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,59 (br s, 2H), 2,48 (d, *J*=1,1 Hz, 3H).

Intermediário 19

[00340] A uma solução a 0º C de HBr aq. 48% (23,7 mL, 210 mmol,

48%) foi adicionado lentamente em porções Intermediário 19B (6,14 g, 29,9 mmol). Br_2 (3,09 mL, 59,9 mmol) foi adicionado em gotas enquanto mantendo a temperatura de reação em ≤5°C. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 30 min, depois do que uma solução de $NaNO_2$ (5,17 g, 74,9 mmol) em água (10 mL) foi adicionada em gotas enquanto mantendo a temperatura de reação em ≤5°C. A mistura de reação foi agitada por 30 min a 0°C, então foi despejada em água gelada, basificada com NaOH aq. 50% e extraída com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com $Na_2S_2O_3$ aq. 10%, salmoura, secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2; gradiente contínuo de a partir de 0-25% de EtOAc em Hexanos) para dar o composto do título (3,90 g, 48% de rendimento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 2,64 (d, *J*=1,4 Hz, 3H).

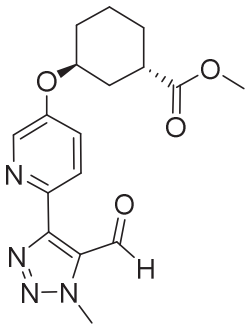
Intermediário 20. (1S,3S)-3-((5-flúor-6-(5-formil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de isopropila



[00341] O composto do título foi sintetizado usando o mesmo procedimento que foi usado para sintetizar Intermediário 9, exceto que o Intermediário 19 foi usado ao invés de 2,5-dibromo-6-metil-piridina (como descrito para a preparação de Intermediário 1A). LCMS, $[M+H]^+$ = 405. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,59 (s, 1H), 7,12 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 5,05 (quin, *J*=6,2 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,38 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,49 (d, *J*=0,9 Hz, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,81 - 1,61 (m, 4H), 1,27 (m, 6H).

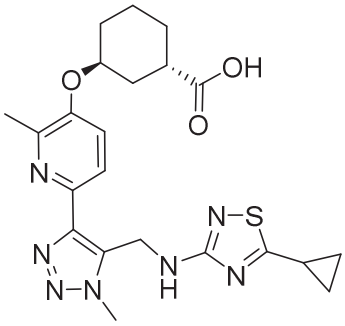
Intermediário 21. (1S,3S)-3-((6-(5-Formil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-

il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



[00342] A uma solução de (1S,3S)-3-((6-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila (preparada da mesma maneira que Intermediário 4, exceto que 2,5-dibromopiridina foi usada ao invés de 2,5-dibromo-6-metilpiridina como material de partida; 660 mg, 1,90 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado $NaHCO_3$ (800 mg, 9,53 mmol) seguido por Periodinana Dess-Martin (970 mg, 2,29 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 1 h, então foi filtrada em um tampão de Celite®, que foi lavado com EtOAc (2 X 3 mL). Os filtrados combinados foram divididos entre $NaHCO_3$ aq. sat. e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 X 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2; gradiente contínuo de a partir de EtOAc 0% a 100% em Hexanos por 20 min) para dar o composto do título (650 mg, 99% de rendimento). LCMS $[M + H]^+$ = 345,1; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,89 (s, 1H), 8,36 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 8,25 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J*=8,8, 3,1 Hz, 1H), 4,87 - 4,69 (m, 1H), 4,38 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,01 - 2,79 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 3H), 1,82 - 1,61 (m, 4H).

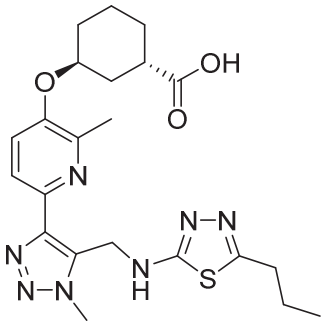
Exemplo 1. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-ciclopropil-1,2,4-tiadiazol-3-il) amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



[00343] A uma solução de Intermediário 8 (15 mg, 0,04 mmol), 5-ciclopropil-1,2,4-tiadiazol-3-amina (8,9 mg, 0,06 mmol) em MeOH (0,8 mL) foi adicionado HOAc (0,01 mL, 0,21 mmol) e a reação foi aquecida para 65 ºC por 2 h, então esfriada para RT, e $NaBH_3CN$ (5,3 mg, 0,08 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em RT por 2 h, depois do que $NaHCO_3$ aq. sat. foi adicionado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC de fase reversa (Phenomenex Luna Axis 5u 30 x 100 mm; Taxa de fluxo 40 mL/min.; detecção 220 nm; eluição de gradiente 0% B a 100% B durante 12 min.) (A = MeCN 10%, H_2O 90%, TFA 0,1% & B = MeCN 90%, H_2O 10%, TFA 0,1%) para dar (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-ciclopropil-1,2,4-tiadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxilato de metila como um sólido incolor. Esse material foi dissolvido em THF (0,8 mL)/ MeOH (0,4 mL)/H_2O (0,4 mL). $LiOH.H_2O$ (5 mg, 0,12 mmol) foi adicionado à reação em RT e a reação foi agitada em RT de um dia para o outro. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi absorvido em H_2O (5 mL). O pH foi ajustado para ~5 com HCl aq. 1N e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2 mL), secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC de fase reversa (Sunfire 5u 30 x 100 mm; Taxa de fluxo 40 mL/min.; detecção 220 nm; eluição de gradiente B 0% a B 100% durante 12 min.) (A = MeCN 10%, H_2O 90%, TFA 0,1% & B = MeCN 90%, H_2O 10%, TFA 0,1%)

para dar o composto do título (7,1 mg, 0,02 mmol, 60% de rendimento) como um óleo. LCMS, [M+H]+ = 470,1. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,88 - 4,82 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,19 - 1,67 (m, 9H), 1,23 - 1,16 (m, 2H), 1,05 - 0,99 (m, 2H). $hLPA_1$ IC_{50} = 1184 nM.

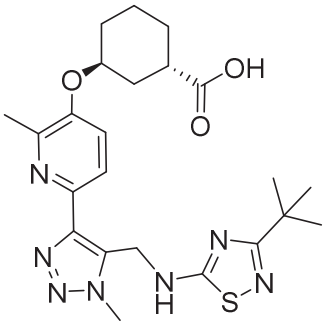
Exemplo 2. Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexanocarboxílico



[00344] A uma solução de 5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (6,4 mg, 0,04 mmol) em THF (0,5 mL) foi adicionado NaH (1,3 mg de uma dispersão a 60% em óleo, 0,03 mmol); a mistura foi agitada em RT por 30 min. Uma solução de Intermediário 5 (10 mg, 0,02 mmol) em THF (0,2 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada em RT por 4 h. LCMS nesse ponto indicou a formação do produto. À reação foram sucessivamente adicionados THF (0,8 mL)/H_2O (0,4 mL)/MeOH (0,4 mL) e $LiOH.H_2O$ (5 mg, 0,11 mmol) em RT. A mistura foi agitada em RT de um dia para o outro, depois do que solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi absorvido em H_2O (5 mL). O pH da mistura foi ajustado para ~5 com HCl aq. 1N para ~5 e extraída com EtOAc (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2 mL), secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa: (Coluna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Coluna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: 18-

58% B durante 20 min, então uma permanência de 5 min em B 100%; Fluxo: 20 mL/min) para prover o composto do título (2,9 mg, 5,8 µmol, 26% de rendimento) como um óleo: LCMS, $[M+H]^+$ = 472,0. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (br d, *J*=8,7 Hz, 1H), 5,00 (br d, *J*=4,0 Hz, 2H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,75 (br t, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,62 (br t, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,05 - 1,42 (m, 10H), 0,89 (br t, *J*=7,3 Hz, 3H). hLPA$_1$ IC_{50} = 185 nM.

Exemplo 3. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-(*terc*-butil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexanocarboxílico

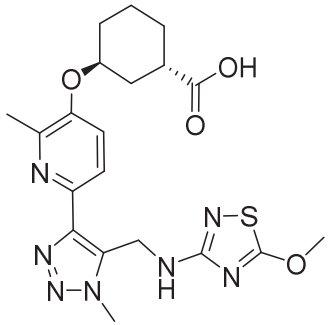
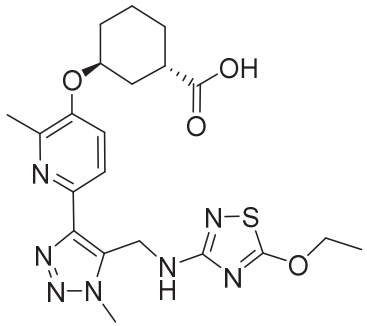


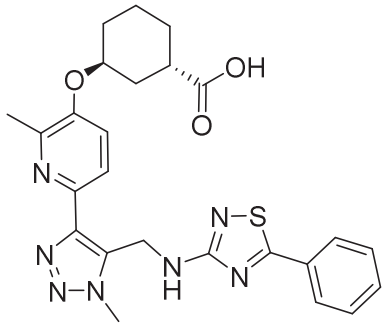
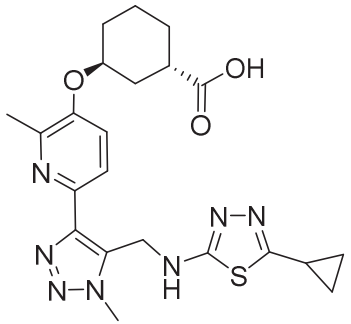
[00345] A uma solução de Intermediário 7 (5 mg, 0,01 mmol) em n-BuOH (0,7 mL) foram adicionados 3-(terc-butil)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol (3,7 mg, 0,02 mmol) e iPr_2NEt (5 µl, 0,03 mmol) em RT. A mistura foi agitada a 180 °C por 80 min, então foi esfriada para RT. THF (0,8 mL)/H_2O (0,4 mL)/MeOH (0,4 mL) e LiOH.H_2O (3 mg, 0,07 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada em RT de um dia para o outro. Solventes foram removidos a vácuo; o resíduo foi absorvido em H_2O (5 mL), o pH foi ajustado para ~5 com HCl aq. 1N e extraído com EtOAc (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2 mL), secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa: Coluna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Coluna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: 15-55% B durante 20 min, então uma permanência

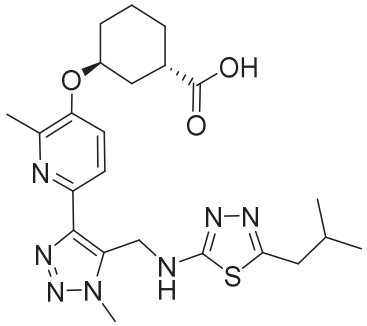
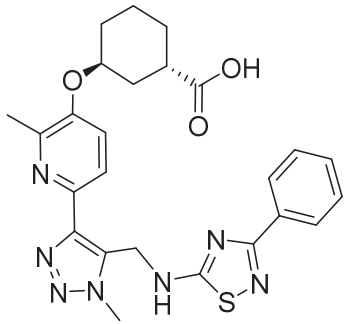
de 5 min em B 100%; Fluxo: 20 mL/min. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas por meio de evaporação centrífuga para prover o composto do título como um óleo (6,5 mg, 0,013 mmol, 96% de rendimento). LCMS, $[M+H]^+$ = 486,1. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,50 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 5,10 (br d, J=4,5 Hz, 2H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,58 - 2,55 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,00 - 1,45 (m, 8H), 1,19 (s, 9H). $hLPA_1$ IC_{50} = 236 nM.

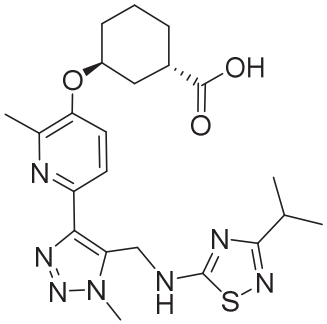
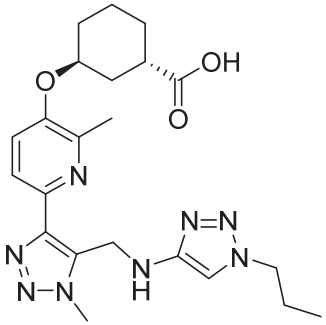
[00346] Os Exemplos na Tabela 1 abaixo foram sintetizados de acordo com os procedimentos descritos acima.

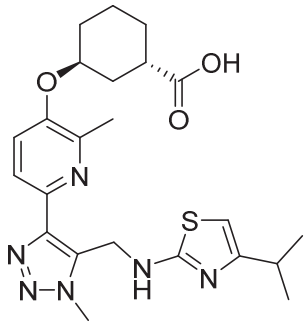
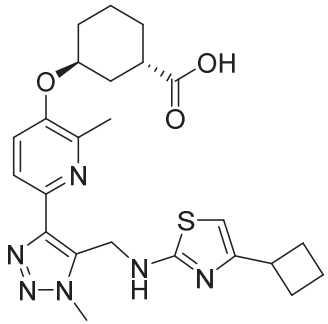
Tabela 1

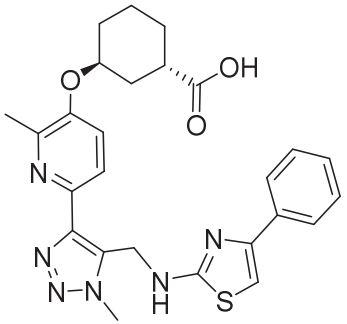
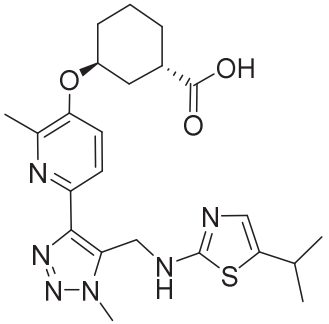
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
4	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-metóxi-1,2,4-tiadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 460,1; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 4,89 - 4,83 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 2,95 - 2,89 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,21 - 1,65 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 1121 nM.	Exemplo 1
5	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-etóxi-1,2,4-tiadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 474,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,85 (br d, *J*=5,8 Hz, 2H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 4,35 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,07 - 1,44 (m, 8H), 1,33 (t, *J*=7,0 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 28 nM.	Exemplo 1

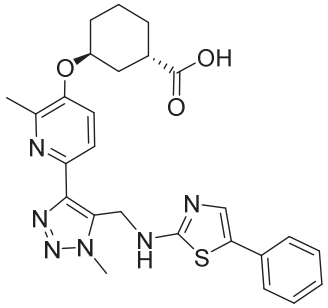
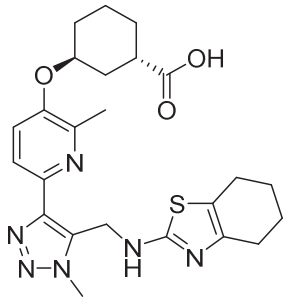
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
6	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il) amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 506,3, ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 3H), 7,59 - 7,45 (m, 4H), 4,96 (br d, *J*=5,7 Hz, 2H), 4,78 - 4,70 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,58 - 2,55 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,96 - 1,42 (m, 8H). hLPA$_1$ IC_{50} = 18 nM.	Exemplo 2
7	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 470,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,98 (br d, *J*=3,7 Hz, 2H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 2,01 - 1,44 (m, 8H), 1,05 - 0,97 (m, 2H), 0,83 - 0,77 (m, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 2241 nM.	Exemplo 1

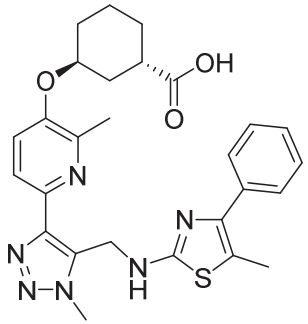
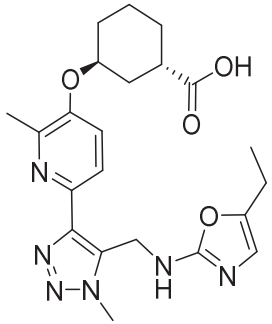
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
8	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-isobutil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 485,9; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,52 (br d, *J*=8,7 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,82 - 4,75 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,66 (br d, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,05 - 1,40 (m, 9H), 0,87 (d, *J*=6,6 Hz, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 455 nM.	Exemplo 2
9	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il) amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 506,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (br d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,86 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,52 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 3H), 5,22 (br d, *J*=4,6 Hz, 2H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,00 - 1,44 (m, 8H); hLPA$_1$ IC_{50} = 38 nM.	Exemplo 3

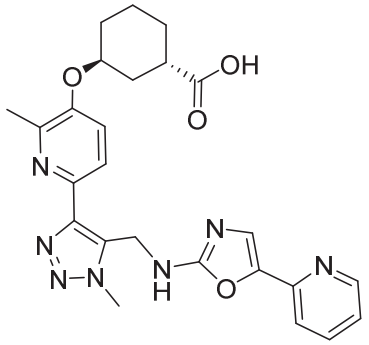
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
10	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 472,0; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,06 (br d, *J*=5,2 Hz, 2H), 4,81 - 4,70 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,88 - 2,81 (m, 1H), 2,59 - 2,55 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,97 - 1,42 (m, 8H), 1,15 (d, *J*=6,7 Hz, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 71 nM.	Exemplo 3
11	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il) amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 455,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,50 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,68 (br d, *J*=6,2 Hz, 2H), 4,15 - 4,04 (m, 5H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,04 - 1,42 (m, 10H), 0,74 (br t, *J*=7,3 Hz, 3H); hLPA$_1$ IC_{50} = 705 nM.	Exemplo 2

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
12	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-isopropil-tiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 470,9; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,59 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,97 (br d, *J*=6,1 Hz, 2H), 4,74 - 4,68 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 1,99 - 1,46 (m, 8H), 1,12 (d, *J*=6,7 Hz, 6H). hLPA$_1$ IC_{50} = 745 nM.	Exemplo 1
13	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-ciclobutiltiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexanocarboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 482,9; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,51 (br d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,96 (br d, *J*=4,7 Hz, 2H), 4,76 - 4,69 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 4H), 2,16 - 1,44 (m, 14H); hLPA$_1$ IC_{50} = 13 nM.	Exemplo 2

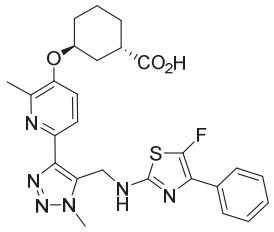
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
14	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((4-feniltiazol-2-il)amino) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 505,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,68 (br d, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,51 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 5,14 (br d, *J*=4,6 Hz, 2H), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,08 - 1,44 (m, 8H); hLPA1 IC_{50} = 130 nM.	Exemplo 3
15	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-isopropil tiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 471,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (br d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,79 - 4,76 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,09 - 1,52 (m, 8H), 1,18 (d, *J*=6,7 Hz, 6H), (A isopropila C-H não é observada devido à supressão de água); $hLPA_1$ IC_{50} = 55 nM.	Exemplo 1

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
16	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-feniltiazol-2-il)amino) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 505,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (br t, *J*=7,8 Hz, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,05 (br s, 2H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,08 - 1,43 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 67 nM.	Exemplo 3
17	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazol-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 483,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (br d, *J*=8,7 Hz, 1H), 4,86 (br s, 2H), 4,78 - 4,72 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,58 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 7H), 2,00 - 1,36 (m, 12H); $hLPA_1$ IC_{50} = 1197 nM.	Exemplo 2

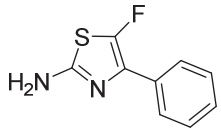
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
18	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-metil-4-feniltiazol-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 519,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,48 (br d, *J*=7,4 Hz, 3H), 7,36 (br t, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 5,00 (br d, *J*=4,8 Hz, 2H), 4,80 - 4,73 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,06 - 1,42 (m, 8H); hLPA$_1$ IC_{50} = 15 nM.	Exemplo 2
19	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-etiloxazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 441,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,52 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,37 (br s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,87 - 4,74 (m, 3H), 4,13 (s, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 5H), 2,02 - 1,45 (m, 8H), 1,05 (t, *J*=7,5 Hz, 3H); hLPA$_1$ IC_{50} = 106 nM.	Exemplo 1

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
20	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-(piridin-2-il)oxazol-2-il)amino) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 490,0; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (br d, *J*=4,2 Hz, 1H), 8,12 (br s, 1H), 7,87 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,71 (br t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,52 (br d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (br d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 5,02 (br d, *J*=5,0 Hz, 2H), 4,85 - 4,70 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,02 - 1,43 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 99 nM.	Exemplo 3

[00347] Exemplo 21. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-flúor-4-feniltiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico

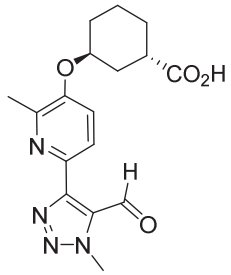


21A. 5-flúor-4-feniltiazol-2-amina



[00348] bis(Tetrafluorborato) de 1-clorometil-4-flúor-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2]octano (1,17 g, 3,29 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 4-feniltiazol-2-amina (580 mg, 3,29 mmol) em MeCN anidro (20 mL) a 0 °C. A mistura de reação foi deixada aquecer para RT e agitada de um dia para o outro em RT, então foi concentrada *in vacuo* e absorvida em CH_2Cl_2 (15 mL). Os sais de quinuclidina precipitados foram filtrados e os filtrados combinados e enxágues de CH_2Cl_2 foram concentrados *in vacuo*. O produto bruto residual foi cromatografado (40 g SiO_2; gradiente contínuo de a partir de 0% a 20% de EtOAc em hexano durante 20 min) para dar o composto do título (300 mg, 1,55 mmol, 46,9% de rendimento) como um sólido rosa claro.^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,44 (t, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 5,07 (br s, 2H); ^{19}F RMN (471 MHz, $CDCl_3$) δ -153,50 (s, F).

21B. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-formil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



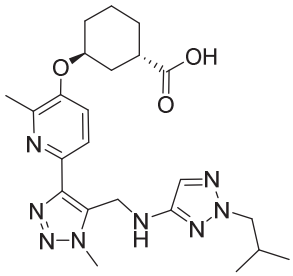
[00349] Uma mistura de Intermediário 9 (149 mg, 0,386 mmol) e NaOH aq. 1,0 N (1,16 mL, 1,16 mmol) em THF (2 mL)/MeOH (1 mL) foi agitada em RT por 18 h, então foi acidificada com TFA (0,089 mL, 1,16 mmol). A solução foi purificada através de HPLC preparativa (Sunfire C18 30 x 100 mm-coluna regenerada; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de B 0% a B 100% durante 10 min + 2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A = 90:10:0,1 H_2O:MeCN:TFA e B = 90:10:0,1 MeCN:H_2O:TFA) para dar o composto do título (Sal de TFA; 125 mg, 0,273 mmol, 70,7% de rendimento) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 345,2; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,89 (s, 1H), 8,11 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,40 (s, 3H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,20 (br d, *J*=13,2 Hz, 1H), 2,09 - 1,62 (m, 7H).

Exemplo 21

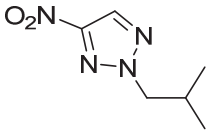
[00350] A uma solução em RT de 21B (Sal de TFA; 60 mg; 0,13 mmol), TFA (40 mg, 0,087 mmol), 5-flúor-4-feniltiazol-2-amina (25 mg, 0,13 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado $Ti(OiPr)_3Cl$ (0,071 mL, 0,262 mmol). A mistura foi agitada em RT por 2 h, depois do que $NaBH(OAc)_3$ (37,0 mg, 0,175 mmol) e TFA (0,03 mL) foram adicionados em porções. A mistura de reação foi agitada em RT por 5 dias, então foi concentrada sob N_2. O resíduo foi dissolvido em MeCN(1 mL), arrefecido com TFA e água, então foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (Sunfire C18 30 x 100 mm-coluna regenerada; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de B 0% a B 100% B durante 10 min + 2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A = 90:10:0,1 H_2O:MeCN:TFA e B = 90:10:0,1 MeCN:H_2O:TFA) para dar o composto do título (Sal de TFA; 5 mg, 7,7 μmol, 8,8% de rendimento) como um óleo amarelo. LCMS, $[M+H]^+$ = 523,2; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,65 (br d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,21 (m, 5H),

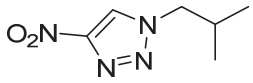
5,01 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,27 (s, 3H), 2,87 - 2,76 (m, 1H), 2,11 - 1,62 (m, 11H); ^{19}F RMN (471 MHz, $CDCl_3$) δ -75,90 (s, TFA), -154,94 (s, F). hLPA$_1$ IC_{50} = 18 nM.

Exemplo 22. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-isobutil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



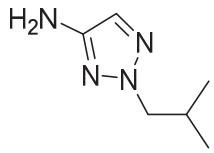
22A & 22B. (2-Isobutil-4-nitro-2H-1,2,3-triazoland 1-isobutil-4-nitro-1H-1,2,3-triazol





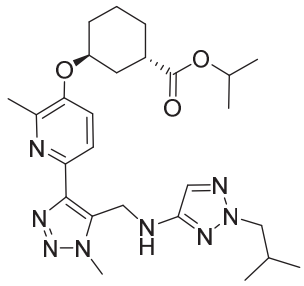
[00351] Uma mistura de 4-nitro-1,2,3-triazol (0,50 g, 4,38 mmol), 2-metil-1-propanol (0,61 mL, 6,58 mmol), Ph_3P (1,73 g, 6,58 mmol) e DIAD (1,28 mL, 6,58 mmol) em THF (10 mL) foi agitada em RT por 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O óleo bruto foi cromatografado (coluna Gold ISCO C18 100g reversa; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo = 60 mL/min; gradiente contínuo de a partir de B 0% a B 100% durante 20 min + 5 min de tempo de permanência em B 100%, onde A = 95:5:0,05 H_2O:MeCN:TFA e B = 95:5:0,05 MeCN:H_2O:TFA) para dar os dois regioisômeros de N-isobutil-triazol separados: 1-isobutil-4-nitro-1H-1,2,3-triazol 22A (0,10 g, 0,588 mmol, 13,4% de rendimento) (^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 4,28 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,30 (dt, *J*=13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,01 (d, *J*=6,6 Hz, 6H)) e 2-isobutil-4-nitro-2H-1,2,3-triazol 22B (0,40 g, 2,35 mmol, 53,6% de rendimento) (^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 4,33 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,42 (dt, *J*=13,7, 6,9 Hz, 1H), 0,98 (d, *J*=6,6 Hz, 6H)).

22C. 2-Isobutil-2H-1,2,3-triazol-4-amina



[00352] Uma mistura de 2-isobutil-4-nitro-2H-1,2,3-triazol (0,40 g, 2,35 mmol) e Pd/C 10% (0,025 g, 0,24 mmol) em MeOH (10 mL) foi agitada sob uma atmosfera de H_2 em RT por 3 h, depois do que o catalisador foi filtrado. O filtrado foi concentrado *in vacuo* para dar o composto do título (0,32 g, 2,283 mmol, 97% de rendimento) como um óleo transparente. LCMS, $[M+H]^+$ = 141,2; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96 (s, 1H), 4,02 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 3,62 (br s, 2H), 2,26 (dt, *J*=13,7, 6,9 Hz, 1H), 0,91 (d, *J*=6,8 Hz, 6H).

22D. (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-Isobutil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de isopropila



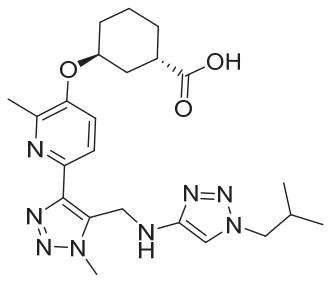
[00353] A uma solução em RT de Intermediário 9 (60 mg, 0,155 mmol), 22C (33 mg, 0,23 mmol) em DCM (0,5 mL) foi adicionado $Ti(OiPr)_3Cl$ (0,126 mL, 0,47 mmol). Depois de 2 h de agitação em RT, $NaBH(OAc)_3$ (66 mg, 0,31 mmol) e TFA (0,05 mL) foram sucessivamente adicionados à mistura em porções. A mistura de reação foi agitada por 18 h em RT, depois do que aq. $NaHCO_3$ sat. foi adicionado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3X). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (4 g SiO_2; gradiente contínuo de a partir de 0% a 50% de EtOAc/hexano durante 10 min)

para dar o composto do título (60 mg, 0,117 mmol, 76% de rendimento) como um óleo amarelado claro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 1H), 5,04 (dt, *J*=12,4, 6,3 Hz, 1H), 4,71 (br s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 4,01 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,24 (dquin, *J*=13,8, 6,9 Hz, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 3H), 1,82 - 1,59 (m, 4H), 1,32 - 1,21 (m, 7H), 0,88 (d, *J*=6,9 Hz, 6H).

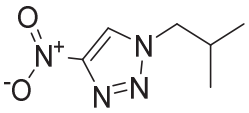
Exemplo 22

[00354] Uma mistura de 22D (60 mg, 0,117 mmol) e NaOH aq. 1,0 M (0,47 mL, 0,47 mmol) em THF (0,5 mL)/MeOH (0,5 mL) foi agitada em RT por 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Sunfire C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de B 30% a B 100% durante 10 min + 2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A = 90:10:0,1 H_2O:MeCN:TFA e B = 90:10:0,1 MeCN:H_2O:TFA) para dar o composto do título (bis-Sal de TFA; 61 mg, 0,086 mmol, 73,0% de rendimento) como um óleo. LCMS, $[M + H]^+$ = 469,1; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 4,01 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,22 - 2,08 (m, 2H), 2,04 - 1,73 (m, 6H), 1,68 (br s, 1H), 0,85 (d, *J*=6,9 Hz, 6H). $hLPA_1$ IC_{50} = 42 nM.

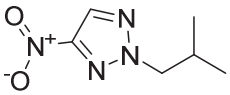
Exemplo 23. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-isobutil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



23A. 1-isobutil-4-nitro-1H-1,2,3-triazol

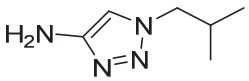


23B. 2-isobutil-4-nitro-2H-1,2,3-triazol



[00355] Uma mistura de 4-nitro-1,2,3-triazol (0,5 g, 4,38 mmol), 2-metil-1-propanol (0,61 mL, 6,58 mmol), Ph_3P (1,73 g, 6,58 mmol) e DIAD (1,28 mL, 6,58 mmol) em THF (10 mL) foi agitada em RT por 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O óleo bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna C18 100g RediSep gold; detecção a 214/254 nm; Taxa de fluxo = 60 mL/min; gradiente contínuo de a partir de B 0% a B 100% durante 20 min + 5 min de tempo de permanência em B 100%, onde A = 95:5:0,05 H_2O:MeCN:TFA e B = 95:5:0,05 MeCN:H_2O:TFA) para dar Exemplo 23A (0,10 g, 0,59 mmol, 13,4% de rendimento); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 4,28 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,30 (dt, *J*=13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,01 (d, *J*=6,6 Hz, 6H)) e Exemplo 23B (0,40 g, 2,35 mmol, 53,6% de rendimento); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 4,33 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,42 (dt, *J*=13,7, 6,9 Hz, 1H), 0,98 (d, *J*=6,6 Hz, 6H). Ambos os compostos foram obtidos como sólidos brancos.

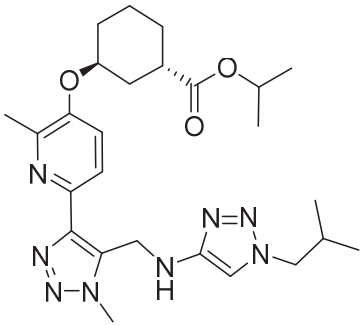
23C. 1-Isobutil-1H-1,2,3-triazol-4-amina



[00356] Uma mistura de Exemplo 23A (0,1 g, 0,588 mmol) em MeOH (5 mL) foi agitada sob uma atmosfera de H_2 em RT por 3 h, então foi filtrada. O filtrado foi concentrado *in vacuo* para dar o composto do título (80 mg, 0,571 mmol, 97% de rendimento) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,92 (s, 1H), 4,03 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 3,72 (br s, 2H), 2,16 (dt, *J*=13,5, 6,9 Hz, 1H), 0,93 (d, *J*=6,6 Hz, 6H); $[M + H]^+$ = 141,3,

23D. (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-Isobutil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino)metil)-1-

metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de isopropila



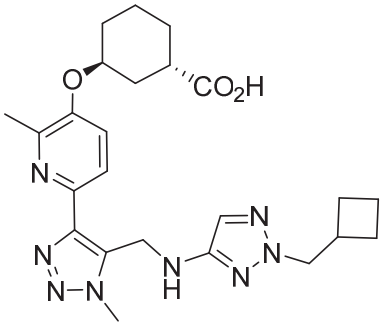
[00357] A uma solução de Intermediário 9 (30 mg, 0,078 mmol) e Exemplo 23C (16,3 mg, 0,116 mmol) em DCM (0,5 mL) foi adicionado $Ti(OiPr)_3Cl$ (0,07 mL, 0,233 mmol). A reação foi agitada por RT por 2 h, depois do que $NaBH(OAc)_3$ (33 mg, 0,155 mmol) foi adicionado em porções, seguido por TFA (0,1 mL) em porções. A mistura de reação foi agitada em RT por 18 h, então foi arrefecida com $NaHCO_3$ aq. sat. (5 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (4 g SiO_2; gradiente contínuo de a partir de 0% a 50% de EtOAc em hexano durante 10 min) para dar o composto do título (24 mg, 0,047 mmol, 60,5% de rendimento) como um óleo amarelo claro. $[M + H]^+$ = 511,1.

Exemplo 23

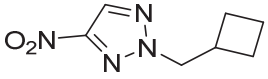
[00358] Uma mistura do Exemplo 23D (24 mg, 0,047 mmol) e NaOH aq. 1,0 M (0,19 mL, 0,188 mmol) em THF/ MeOH (0,5 mL cada um) foi agitada em RT por 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Sunfire C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 3B 0% a B 100% durante 10 min + 2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A = 90:10:0,1 H_2O:MeCN: TFA e B = 90:10:0,1 MeCN:H_2O:TFA) para dar o composto do título (24 mg, 0,034 mmol, 72,6% de rendimento) como um óleo. LCMS, $[M + H]^+$ = 469,1; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, *J*=8,8 Hz, 1H),

7,92 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,91 (br s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 4,09 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,30 - 1,64 (m, 9H), 0,96 (d, *J*=6,6 Hz, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 435 nM.

Exemplo 24. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(Ciclobutilmetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico

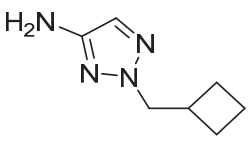


24A. 2-(Ciclobutilmetil)-4-nitro-2H-1,2,3-triazol



[00359] Uma mistura de 4-nitro-1,2,3-triazol (0,43 g, 3,77 mmol), (bromometil)ciclo-butano (0,847 mL, 7,54 mmol) e K_2CO_3 (2,084 g, 15,08 mmol) em MeCN (20 mL) foi agitada em 60 °C por 18 h, então foi esfriada para RT e absorvida em DCM (20 mL) e filtrada. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (40g SiO_2; gradiente contínuo de a partir de 0% a 30% de EtOAc em hexano durante 20 min) para dar o composto do título (222 mg, 1,22 mmol, 32,3% de rendimento) como um óleo transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 1H), 4,52 (d, *J*=7,5 Hz, 2H), 3,18 - 2,85 (m, 1H), 2,23 - 1,76 (m, 6H).

24B. 2-(Ciclobutilmetil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina



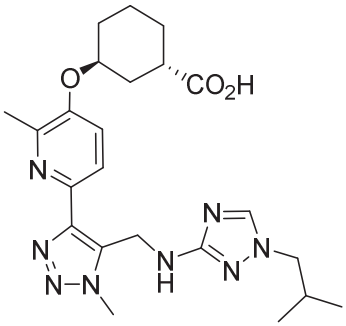
[00360] Uma mistura de 24A (0,22 g, 1,208 mmol) e Pd/C 10% (0,013 g, 0,121 mmol) em MeOH (10 mL) foi agitada sob uma atmosfera

de H_2 em RT por 3 h, depois do que o catalisador foi filtrado. O filtrado foi concentrado *in vacuo* para dar o composto do título (0,18 g, 1,18 mmol, 98% de rendimento) como um óleo amarelado claro. LCMS, $[M+H]^+$ = 153,2; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,95 (s, 1H), 4,22 (d, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,96 - 2,78 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 1,97 - 1,76 (m, 4H).

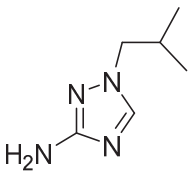
Exemplo 24

[00361] A uma solução de Intermediário 9 (25 mg, 0,065 mmol), 24B (15 mg, 0,097 mmol) em DCM (0,5 mL) foi adicionado $Ti(OiPr)_3Cl$ (0,053 mL, 0,194 mmol). Depois de 2 h, $NaBH(OAc)_3$ (27 mg, 0,13 mmol) foi adicionado à mistura em porções, seguido por TFA (0,05 mL) em porções. A mistura foi agitada por 18 h em RT, depois do que $NaHCO_3$ aq. sat. foi adicionado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada *in vacuo*. O resíduo bruto foi cromatografado (4 g SiO_2; gradiente contínuo de a partir de EtOAc 0% a 100% em hexano durante 10 min) para dar o éster de amino-triazolciclo-hexila como um óleo transparente. Esse produto bruto foi agitado com NaOH aq. 1,0 M (0,54 mL, 0,54 mmol) em THF (1 mL)/MeOH (0,2 mL) em RT por 18 h, então foi concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (Sunfire C18 30 x 100 mm-coluna; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 1B 0% a B 100% durante 10 min + 2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A = 90:10:0,1 H_2O:MeCN:TFA e B = 90:10:0,1 MeCN:H_2O:TFA) para dar o composto do título (Sal de bis TFA; 18 mg, 0,025 mmol, 38,5% de rendimento) como um óleo amarelado-claro. LCMS, $[M + H]^+$ = 481,1; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,20 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,76 (dt, *J*=15,2, 7,7 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,18 - 1,61 (m, 15H). $hLPA_1$ IC_{50} = 33 nM.

Exemplo 25. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-isobutil-1H-1,2,4-triazol-3-il) amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



25A. 1-isobutil-1H-1,2,4-triazol-3-amina



[00362] Uma solução de NaOMe em MeOH foi gerada dissolvendo sódio (1,37 g, 59,5 mmol) em MeOH (100 mL). N,1-di-isobutil-1H-1,2,4-triazol-3-amina (5 g, 59,5 mmol) foi adicionada e a solução resultante foi agitada por 10 min a 25 °C, depois do que 1-bromo-2-metilpropano (6,49 mL, 59,5 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi aquecida sob refluxo por 24 h, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi absorvido em EtOAc (50 mL), lavado com salmoura (2 x 50 mL), seco ($MgSO_4$) e concentrado *in vacuo*. O sólido resultante foi cromatografado (80 g SiO_2; gradiente contínuo de a partir de 0% a 10% de MeOH/DCM durante 20 min) para dar o composto do título (1,80 g, 12,8 mmol, 22% de rendimento) como sólido branco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (s, 1H), 4,80 (br s, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 2H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 0,93 - 0,86 (m, 6H); ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163,8, 142,2, 56,5, 28,4, 19,6.

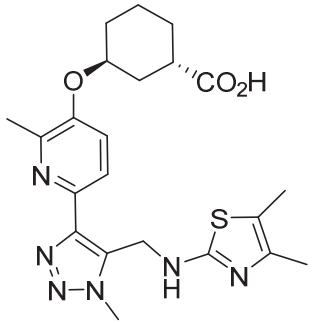
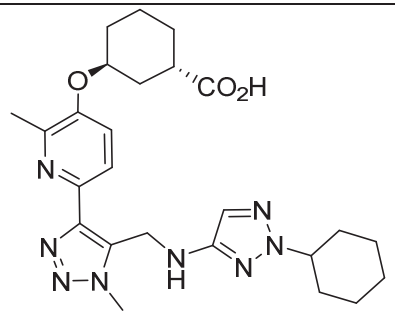
Exemplo 25

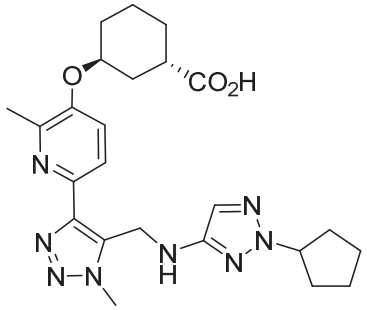
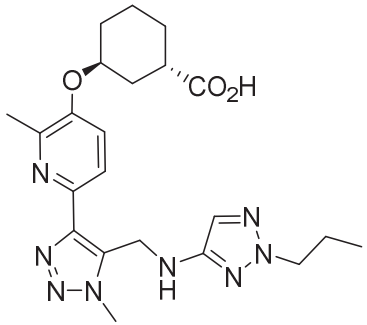
[00363] A uma solução de Intermediário 9 (25 mg, 0,065 mmol), 1-isobutil-1H-1,2,4-triazol-3-amina (13,60 mg, 0,097 mmol) em DCM (0,5

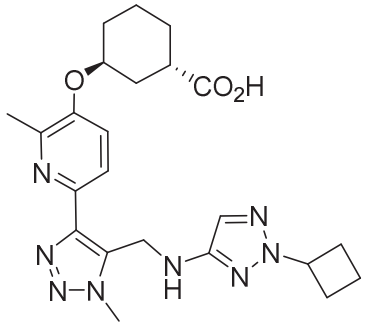
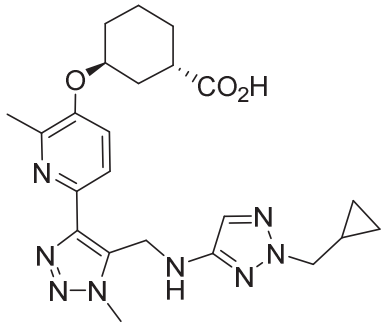
mL) foi adicionado $Ti(OiPr)_3Cl$ (0,053 mL, 0,194 mmol). Depois de 2 h, $NaBH(OAc)_3$ (27,4 mg, 0,129 mmol) e TFA (0,02 mL) foram sucessivamente adicionados à mistura em porções. A mistura foi agitada por 18 h em RT, depois do que $NaHCO_3$ aq. sat. foi adicionado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada *in vacuo*. Esse produto de éster bruto foi agitado com NaOH aq. 1,0 M (0,54 mL, 0,54 mmol) em THF (1 mL)/MeOH (0,2 mL) em RT por 18 h, então foi concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (Sunfire C18 30 x 100 mm-coluna; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 1B 0% a B 100% durante 10 min + 2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A = 90:10:0,1 H_2O:MeCN:TFA e B = 90:10:0,1 MeCN:H_2O:TFA) para dar o composto do título (Sal de bis TFA; 24 mg, 0,034 mmol, 86% de rendimento) como um óleo. LCMS, $[M + H]^+$ = 469,0; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,94 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,85 - 4,73 (m, 3H), 4,23 (s, 3H), 3,81 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,23 - 1,60 (m, 9H), 0,92 (d, *J*=6,6 Hz, 6H). $hLPA_1$ IC_{50} = 125 nM.

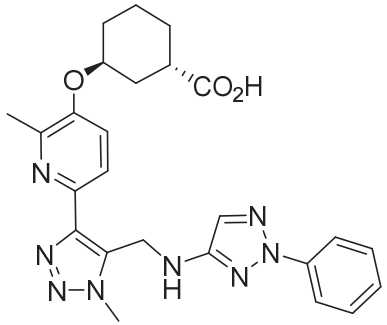
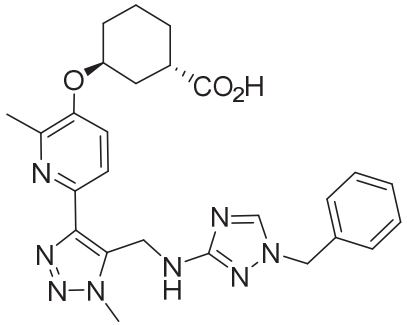
[00364] Os Exemplos na Tabela 2 abaixo foram sintetizados através dos mesmos procedimentos exemplificados pelos Exemplos 21-25.

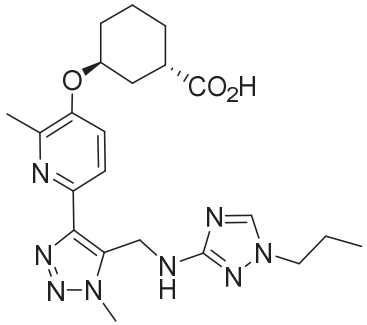
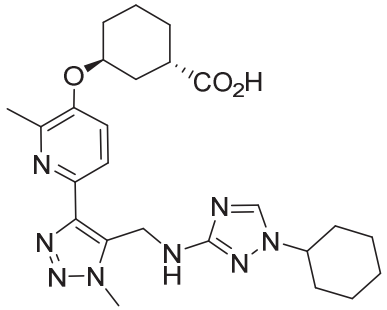
Tabela 2

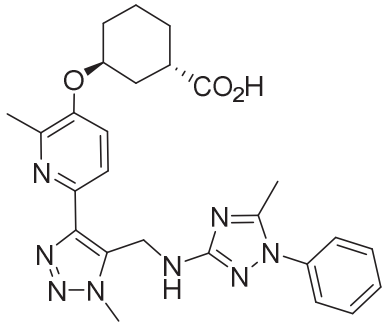
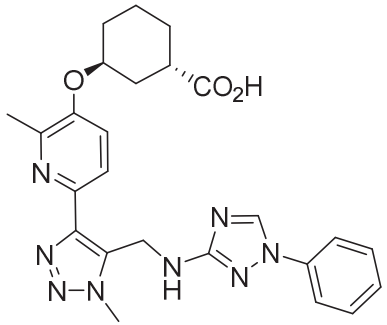
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
26	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((4,5-dimetiltiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 457,0; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (br d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,78 (br d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,95 - 4,83 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,23 - 1,64 (m, 14H); $hLPA_1$ IC_{50} = 3650 nM.	Exemplo 21
27	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-ciclo-hexil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 495,2; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,19 (tt, *J*=11,4, 3,9 Hz, 1H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,13 - 1,58 (m, 15H), 1,47 - 1,17 (m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 100 nM	Exemplo 22

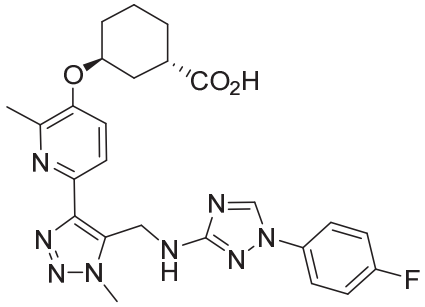
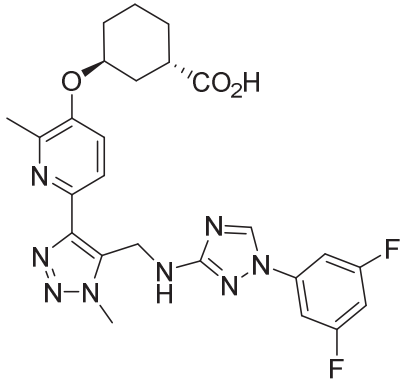
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
28	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-Ciclopentil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 481,2; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,78 - 4,69 (m, 3H), 4,24 (s, 3H), 2,85 (dt, *J*=7,8, 3,8 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,18 - 1,58 (m, 16H); $hLPA_1$ IC_{50} = 39 nM.	Exemplo 22
29	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 455,2; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,77 (br s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 4,14 (t, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,93 - 2,80 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,17 - 1,57 (m, 10H), 0,84 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 297 nM.	Exemplo 22

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
30	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-Ciclobutil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 467,2; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,86 - 4,79 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,28 (s, 3H), 2,88 (dt, *J*=8,1, 3,9 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,52 - 2,35 (m, 4H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,58 (m, 10H); $hLPA_1$ IC_{50} = 91 nM.	Exemplo 22
31	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(ciclopropil- metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil- piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 467,2; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,05 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,21 - 1,57 (m, 9H), 1,29 - 1,15 (m, 1H), 0,60 - 0,54 (m, 2H), 0,35 - 0,29 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 54 nM.	Exemplo 22

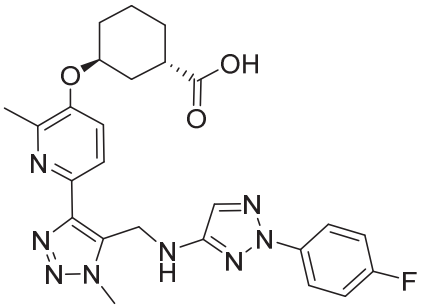
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
32	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il) amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 489,0; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,6, 1,1 Hz, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 4,87 - 4,74 (m, 3H), 4,30 (s, 3H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,18 - 2,05 (m, 1H), 2,01 - 1,57 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 10 nM.	Exemplo 22
34	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-benzil-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 503,0; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 3H), 7,27 - 7,24 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,84 - 4,70 (m, 3H), 4,12 (s, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,17 - 1,61 (m, 9H); $hLPA_1$ IC_{50} = 332 nM.	Exemplo 25

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
35	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((1-propil-1H-1,2,4-triazol-3-il) amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 455,1; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,31 (s, 1H), 8,12 - 7,99 (m, 2H), 5,03 - 4,97 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,98 (t, *J*=6,9 Hz, 2H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 4H), 1,86 - 1,58 (m, 6H), 0,88 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 309 nM.	Exemplo 25
36	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-ciclo-hexil-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 495,2; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,51 (br dd, *J*=6,5, 2,1 Hz, 1H), 4,81 (d, *J*=2,6 Hz, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,98 (tt, *J*=11,5, 3,7 Hz, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,17 - 1,53 (m, 15H), 1,47 - 1,33 (m, 2H), 1,29 - 1,16 (m, 1H); $hLPA_1$ IC_{50} = 147 nM.	Exemplo 25

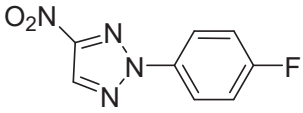
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
37	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 503,2; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 4H), 7,35 (dd, *J*=6,5, 3,2 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,88 (br s, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,13 - 1,63 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 46 nM.	Exemplo 25
38	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 489,1; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,31 (m, 5H), 4,94 - 4,77 (m, 3H), 4,29 (s, 3H), 4,21 - 4,01 (m, 1H), 2,90 (br dd, *J*=7,8, 4,0 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,61 - 2,43 (m, 1H), 2,25 - 1,62 (m, 7H); $hLPA_1$ IC_{50} = 34 nM.	Exemplo 25

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
39	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(4-flúor-fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 507,1; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,99 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,23 - 7,11 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,78 - 4,71 (m, 1H), 4,28 (s, 3H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,13 - 1,62 (m, 8H); ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -75,93 (s, TFA), -112,06 (s, F); $hLPA_1$ IC_{50} = 61 nM.	Exemplo 25
40	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(3,5-difluor-fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 525,2; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 1H), 7,99 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J*=7,7, 2,2 Hz, 2H), 6,78 (tt, *J*=8,6, 2,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,30 (s, 3H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,17 - 1,60 (m, 8H); ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -75,97 (s, TFA), -106,31 (s, F); $hLPA_1$ IC_{50} = 46 nM.	Exemplo 25

[00365] Exemplo 33. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(4-fluorfenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico

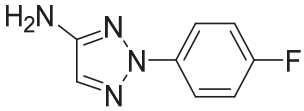


Exemplo 33A. 2-(4-Fluorfenil)-4-nitro-2H-1,2,3-triazol



[00366] Uma mistura de 5-nitro-1H-1,2,3-triazol (140 mg, 1,23 mmol), ácido (4-fluorfenil)borônico (172 mg, 1,23 mmol), $Cu(OAc)_2$ (268 mg, 1,47 mmol), TEA (0,34 mL, 2,46 mmol), piridina (1 ml, 12,3 mmol) e peneiras moleculares de 4Å (1 g) em DCM (5 mL) foi agitada sob ar em RT por 4 dias, então foi filtrada. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi dissolvido em EtOAc (5 mL), que foi lavado com HCl aq. 1N e água, então foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 24 g; gradiente contínuo de a partir de 0% a 30% de EtOAc em hexano durante 10 min) para dar Exemplo 33A (50 mg, 0,240 mmol, 19,6% de rendimento; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 2H); ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -108,80 (s, F)) e Exemplo XXB (140 mg, 0,673 mmol, 54,8% de rendimento)(^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 2H); ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -110,50 (s, F)) como sólido brancos.

33B. 2-(4-Fluorfenil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina

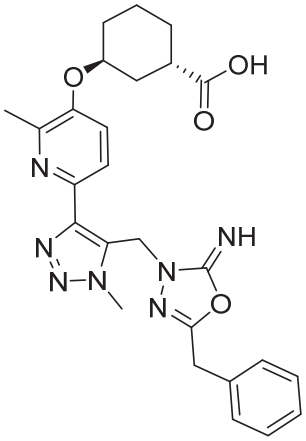


[00367] Uma mistura de Exemplo 33A (140 mg, 0,673 mmol) e Pd/C 10% (72 mg, 0,067 mmol) em AcOH (5 mL) foi agitada sob uma atmosfera de H_2 em RT por 18 h, então foi filtrada. O filtrado foi concentrado *in vacuo* para dar o composto do título (60 mg, 0,337 mmol, 50,1% de rendimento) como um sólido branco. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOH-d_4) δ 7,93 - 7,79 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 2H); ^{19}F RMN (471 MHz, MeOH-d_4) δ -119,17 (s, 1F); MS (ESI) m/z: 179,2 $(M+H)^+$.

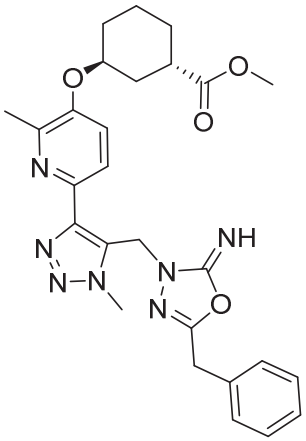
Exemplo 33

[00368] Uma mistura de Intermediário 2 (30 mg, 0,066 mmol), Exemplo 33B (18 mg, 0,10 mmol) e DIPEA (35 μL, 0,199 mmol) em DMF (1 mL) foi aquecida a 150°C em um reator de micro-ondas por 15 min, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi agitado com NaOH aq. 1,0 M (0,2 mL, 0,2 mmol) em THF/MeOH (0,5 mL cada) em RT por 18 h, então foi concentrado *in vacuo*. O óleo bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Sunfire C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de B 0% a B 100% durante 10 min + 2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A = 90:10:0,1 H_2O:MeCN: TFA e B = 90:10:0,1 MeCN:H_2O:TFA) para dar o composto do título (13,9 mg, 0,018 mmol, 27,7% de rendimento) como um óleo transparente. LCMS, $[M + H]^+$ = 507,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,69 (br dd, *J*=8,9, 4,9 Hz, 2H), 7,53 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (br t, *J*=8,7 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,64 (br t, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,44 (m, 7H); $hLPA_1$ IC_{50} = 84 nM.

Exemplo 41. Ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-((5-benzil-2-imino-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclohexano-1-carboxílico, sal de bis TFA



41A. (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-((5-benzil-2-imino-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila, sal de bis TFA



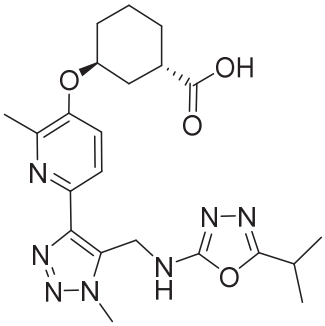
[00369] Uma solução de Intermediário 5 (28 mg, 0,066 mmol), 5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-amina (34,8 mg, 0,198 mmol) e DIEA (0,035 mL, 0,198 mmol) em DMF (1 mL) foi submetida a micro-ondas 150 °C por 15 min, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa: Coluna: Sunfire Prep C18 OBD 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 10:90 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 90:10 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: 20-100% B durante 12 min; Fluxo: 40 mL/min. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga para dar o composto do título (9 mg, 18%). LCMS, $[M + H]^+$ = 518,1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 5H), 5,70 (s, 2H),

4,91 - 4,87 (m, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 5H), 3,70 (s, 3H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 3H), 1,83 - 1,61 (m, 4H).

Exemplo 41

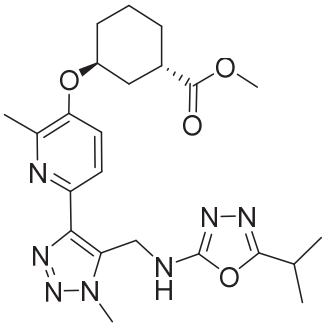
[00370] A uma solução de intermediário 41A (9 mg, 0,012 mmol) em THF (1 mL)/água (0,5 mL) foi adicionado LiOH aq. 2M (0,030 mL, 0,060 mmol). A mistura foi agitada em RT por 18 h, depois do que o pH foi ajustado com HCl aq. 1N para ~4 e extraída com EtOAc (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo*. O material bruto foi purificado através de HPLC preparativa: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: 12-52% B over 20 min, então uma permanência de 5 min em B 100%; Fluxo: 20 mL/min. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga para dar o composto do título (4 mg, 45%). LCMS, $[M + H]^+$ = 504,3. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 5H), 5,68 (s, 2H), 4,83 (br s, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,93 - 1,77 (m, 3H), 1,71 - 1,47 (m, 4H). $hLPA_1$ IC_{50} = 221 nM.

Exemplo 42. Ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclohexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA



42A. (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-Isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil)-1-

metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila, sal de bis TFA



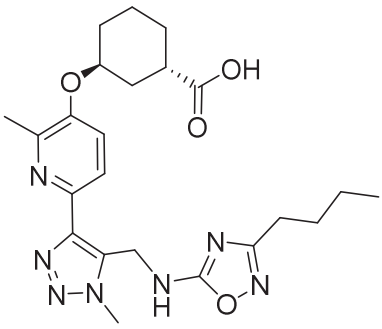
[00371] A uma solução de Intermediário 8 (35 mg, 0,098 mmol), 5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-amina (19 mg, 0,146 mmol) em MeOH (1,1 mL) foi adicionado HOAc (0,028 mL, 0,488 mmol). A reação foi agitada em um frasco selado a 65 °C por 2 h, então foi esfriada para RT. $NaBH_3CN$ (12 mg, 0,195 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada por RT por 2 h, então foi arrefecida com $NaHCO_3$ aq. sat., a camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado através de HPLC preparativa: Coluna: Sunfire Prep C18 OBD, 30 x 100mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 10:90 MeCN: H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 90:10 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: B 20-100% durante 12 min, então uma permanência de 3 min em B 100%; Fluxo: 40 mL/min. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga para dar o composto do título (10 mg, 15%). LCMS, $[M + H]^+$ = 470,2. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 - 8,07 (m, 2H), 5,09 - 5,00 (m, 1H), 4,85 - 4,81 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,09 (quin, *J*=6,9 Hz, 1H), 2,91 - 2,79 (m, 4H), 2,18 (dt, *J*=14,0, 4,4 Hz, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 3H), 1,89 - 1,65 (m, 4H), 1,34 (d, *J*=7,0 Hz, 6H).

Exemplo 42

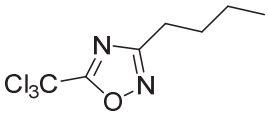
[00372] O composto do título foi preparado a partir do Intermediário 42A de acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 41. LCMS, $[M + H]^+$ = 456,1. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 -

7,80 (m, 1H), 7,48 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,91 (br d, *J*=4,3 Hz, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,41 (br s, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 3H), 1,70 - 1,38 (m, 4H), 1,14 (d, *J*=7,0 Hz, 6H). hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 1410 nM.

Exemplo 43. Ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((3-Butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA.

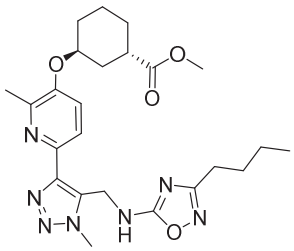


43A. 3-Butil-5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol



[00373] A uma solução esfriada (0º C) de (Z)-N'-hidroxipentanimidamida (166 mg, 1,43 mmol) e piridina (0,14 mL, 1,72 mmol) em dioxana (6 mL) foi adicionado em gotas cloreto de 2,2,2-tricloroacetila (0,19 mL, 1,72 mmol). A reação foi deixada aquecer para RT e agitada em RT por 18 h, então foi filtrada para remover a piridina-HCl. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com NaHCO$_3$ aq. sat., (2x), água (2x), seco (MgSO$_4$) e concentrado *in vacuo* para dar o composto do título (300 mg, 86 %) como um óleo incolor. LCMS, [M + H]$^+$ = 242,9. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl$_3$) δ 2,87 - 2,77 (m, 2H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,44 (dq, *J*=15,0, 7,4 Hz, 2H), 0,97 (t, *J*=7,4 Hz, 3H).

43B. (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((3-Butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila, sal de 2 TFA



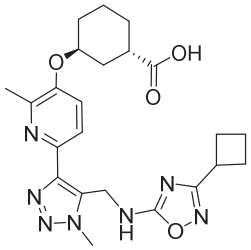
[00374] A uma solução de (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(aminometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila (31 mg, 0,086 mmol) e 43A (25 mg, 0,10 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (56 mg, 0,17 mmol). A reação foi agitada por RT por 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa: Coluna: Sunfire Prep C18 OBD, 30 x 100mm; partículas de 5 µm; Fase móvel A: 10:90 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 90:10 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: 20-100% B durante 12 min, *então* uma permanência de 3 min em B 100%; Fluxo: 40 mL/min. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga para dar o composto do título (26 mg, 42 %) como um sólido marrom. LCMS, $[M + H]^+$ = 484,3. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,92 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,99 - 4,92 (m, 3H), 4,24 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,51 (t, *J*=7,4 Hz, 2H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 3H), 1,85 - 1,53 (m, 6H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 0,92 (t, *J*=7,4 Hz, 3H).

Exemplo 43

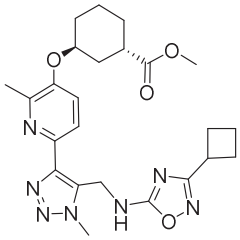
[00375] O composto do título foi preparado a partir do Intermediário 43B de acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 41. LCMS, $[M + H]^+$ = 470,3. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 - 8,42 (m, 1H), 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 5,02 (br d, *J*=5,1 Hz, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 5H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 3H), 1,70 - 1,48 (m, 6H), 1,37 - 1,27 (m, 2H), 0,88 (t, *J*=7,4 Hz, 3H). $hLPA_1$ IC_{50} = 76 nM.

Exemplo 44. Ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((3-Ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-5-il)

amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA.



44A. (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((3-Ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



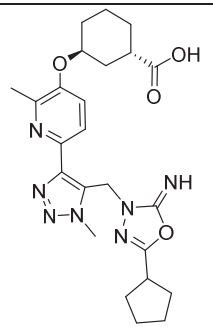
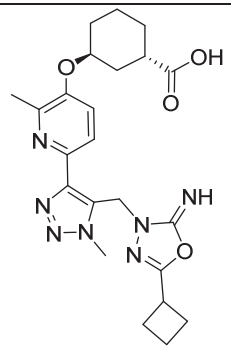
[00376] Uma solução de Intermediário 7 (20 mg, 0,056 mmol), 5-cloro-3-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol (13 mg, 0,083 mmol) e iPr_2NEt (0,029 mL, 0,167 mmol) em EtOH (1 mL) foi posta sob micro-ondas 80 °C por 15 min, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS, $[M + H]^+$ = 482,2.

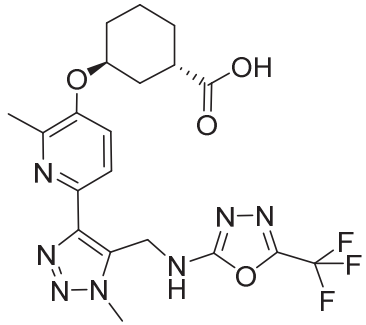
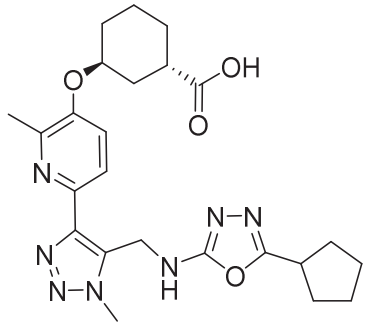
Exemplo 44

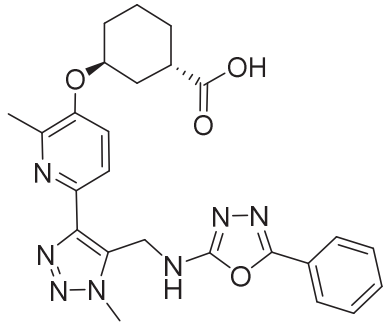
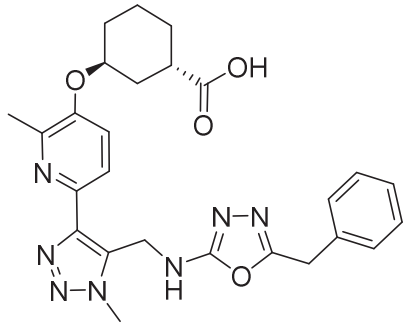
[00377] O composto do título foi preparado a partir do Intermediário 44A de acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 41. LCMS, $[M + H]^+$ = 468,3. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (br t, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,06 (br d, *J*=4,9 Hz, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,25 - 2,12 (m, 4H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,91 - 1,74 (m, 4H), 1,68 - 1,44 (m, 4H). nota: 2 de 29 prótons não observados devido à supressão de água ou interferência de solvente. $hLPA_1$ IC_{50} = 105 nM.

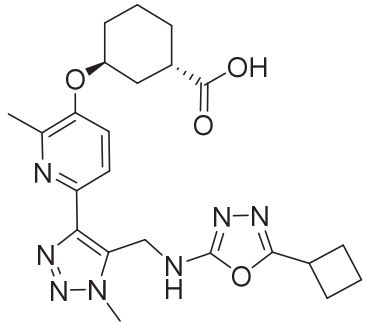
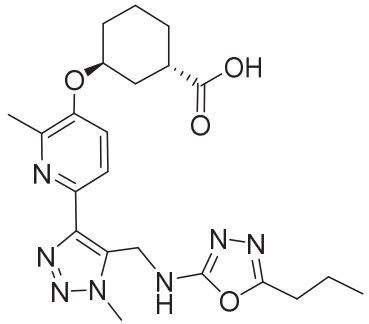
[00378] Os Exemplos na Tabela 3 abaixo foram sintetizados de acordo com os mesmos procedimentos descritos para os Exemplos 41 a 44.

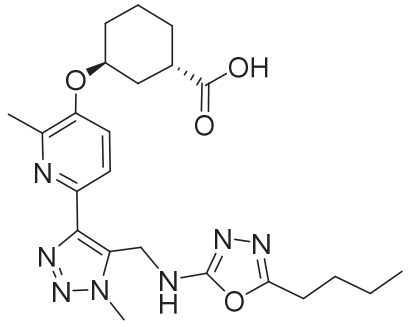
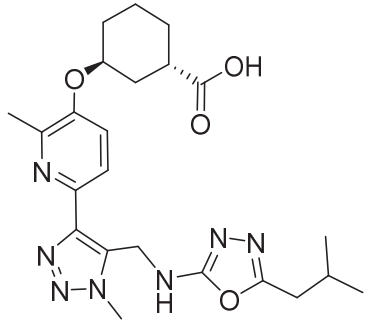
Tabela 3

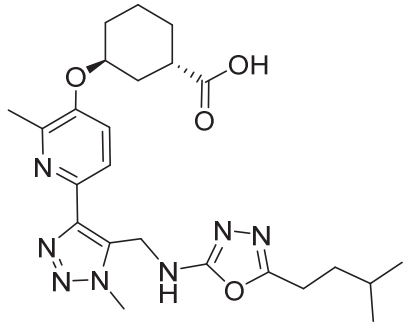
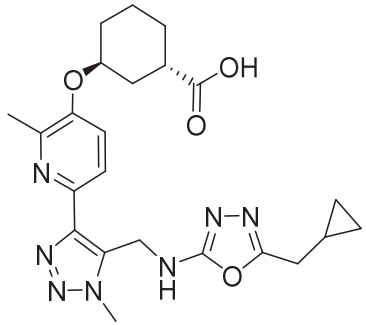
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
45	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-((5-Ciclopentil-2-imino-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 482,1; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,92 - 4,87 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 3H), 2,02 - 1,88 (m, 5H), 1,88 - 1,65 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 228 nM.	Exemplo 41
46	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-((5-Ciclobutil-2-imino-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 468,1; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,93 - 4,89 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,70 (quind, *J*=8,4, 1,0 Hz, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,51 - 2,39 (m, 4H), 2,26 - 1,90 (m, 6H), 1,83 - 1,63 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 137 nM.	Exemplo 41

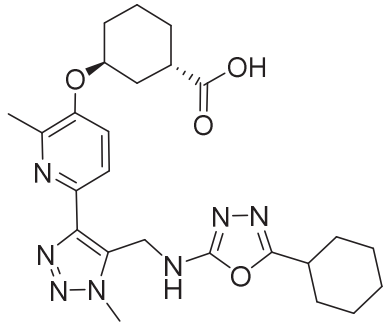
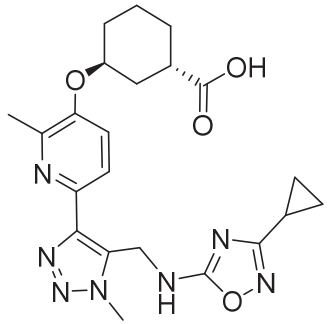
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
47	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-(trifluormetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 482,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 - 8,81 (m, 1H), 7,87 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,10 (br d, *J*=4,9 Hz, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,44 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 595 nM.	Exemplo 42
48	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-Ciclopentil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 482,1; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 - 8,04 (m, 2H), 5,07 - 4,99 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 2,88 - 2,78 (m, 4H), 2,21 - 1,94 (m, 6H), 1,92 - 1,66 (m, 10H); $hLPA_1$ IC_{50} = 209 nM.	Exemplo 42

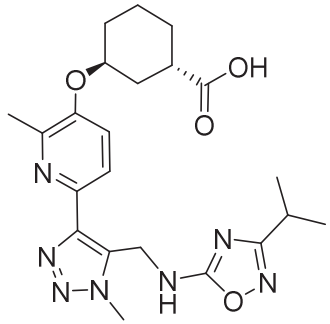
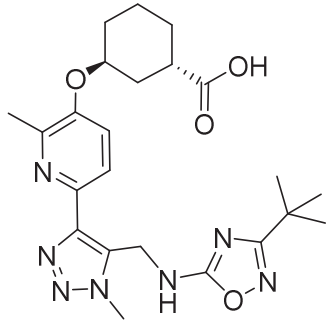
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
49	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 490,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,65 (m, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 4H), 5,05 (br s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 3H), 1,71 - 1,46 (m, 4H); hLPA$_1$ IC_{50} = 180 nM.	Exemplo 42
50	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-Benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 503,9; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 5H), 4,89 (br d, *J*=4,6 Hz, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 3H), 1,66 - 1,44 (m, 4H); hLPA$_1$ IC_{50} = 96 nM.	Exemplo 42

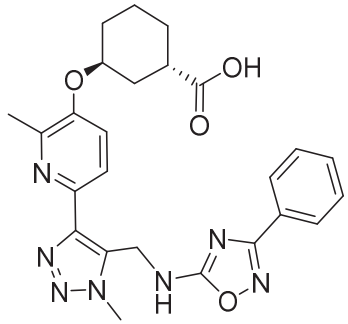
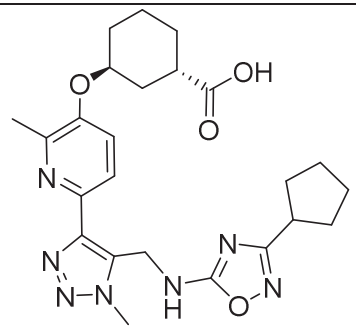
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
51	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-Ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 468,0; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,92 (br d, *J*=4,5 Hz, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,61 - 3,37 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,29 - 2,10 (m, 4H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 4H), 1,70 - 1,45 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 59 nM.	Exemplo 42
52	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 456,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,83 (br d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,47 (br d, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,91 - 4,85 (m, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,70 - 2,57 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,70 (m, 3H), 1,66 - 1,43 (m, 6H), 0,84 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 396 nM.	Exemplo 42

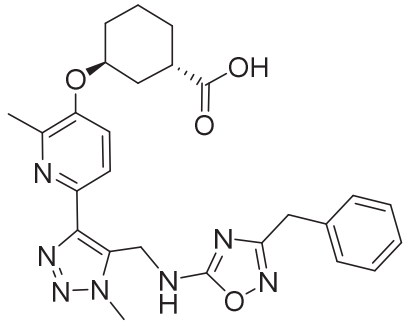
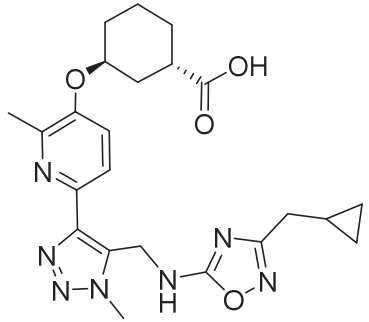
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
53	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-Butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 470,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,92 (br d, *J*=5,2 Hz, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,45 (m, 6H), 1,33 - 1,23 (m, 2H), 0,86 (t, *J*=7,5 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 297 nM.	Exemplo 42
54	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-Isobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 470,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,92 (br d, *J*=5,2 Hz, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,49 - 2,45 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,93 - 1,75 (m, 4H), 1,68 - 1,45 (m, 4H), 0,88 (d, *J*=6,4 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 191 nM.	Exemplo 42

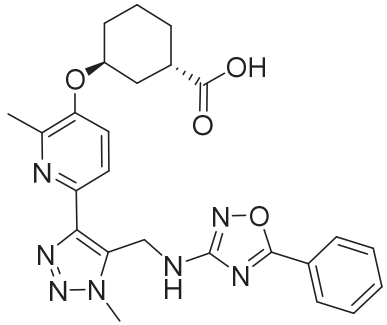
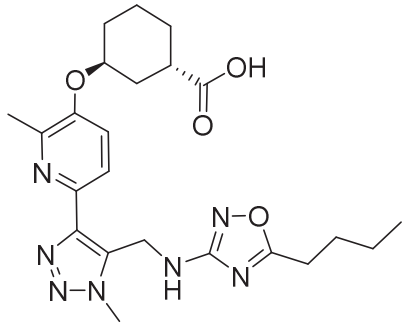
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
55	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-Isopentil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 484,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,67 - 1,39 (m, 7H), 0,85 (d, *J*=6,4 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 45 nM.	Exemplo 42
56	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-(Ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 468,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 - 7,77 (m, 1H), 7,48 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,90 (br s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,57 - 3,31 (m, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,41 (br s, 3H), 2,09 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,70 - 1,44 (m, 4H), 1,01 - 0,88 (m, 1H), 0,46 (br d, *J*=7,7 Hz, 2H), 0,16 (br d, *J*=4,7 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 136 nM.	Exemplo 42

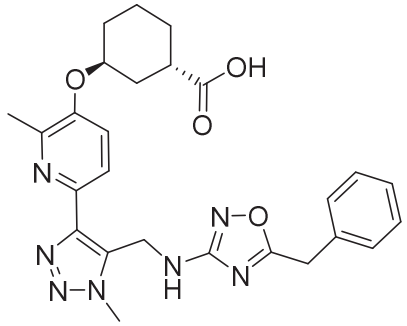
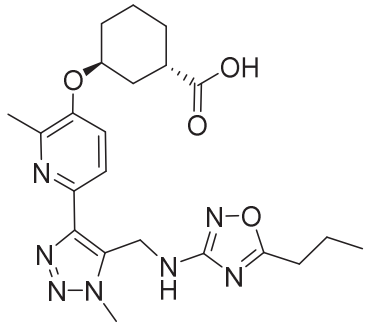
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
57	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-Ciclo-hexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 496,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 - 7,77 (m, 1H), 7,47 (br d, *J*=8,7 Hz, 1H), 4,90 (br s, 2H), 4,80 - 4,71 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 3H), 1,71 - 1,46 (m, 7H), 1,41 - 1,13 (m, 7H); hLPA$_1$ IC_{50} = 204 nM.	Exemplo 42
58	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 454,1; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (t, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,99 (d, *J*=5,3 Hz, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 4H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), 0,75 - 0,68 (m, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 316 nM.	Exemplo 43

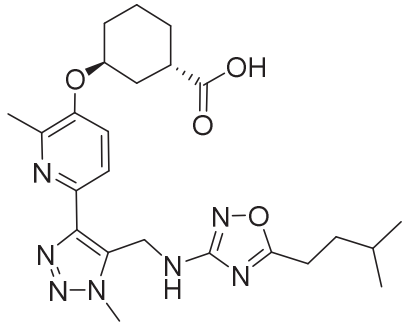
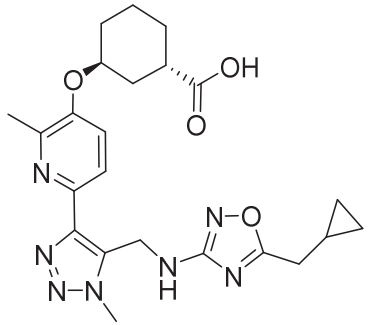
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
59	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((3-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 456,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (br t, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 5,01 (d, *J*=5,1 Hz, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 3H), 1,69 - 1,46 (m, 4H), 1,16 (d, *J*=6,9 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 495 nM.	Exemplo 43
60	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((3-(*terc*-Butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 470,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (br t, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,82 (br d, *J*=4,6 Hz, 1H), 7,47 (br s, 1H), 4,99 (br d, *J*=5,2 Hz, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 2,39 (br s, 3H), 2,08 - 1,40 (m, 8H), 1,15 (s, 9H); $hLPA_1$ IC_{50} = 478 nM.	Exemplo 43

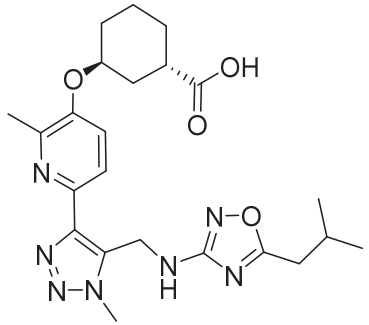
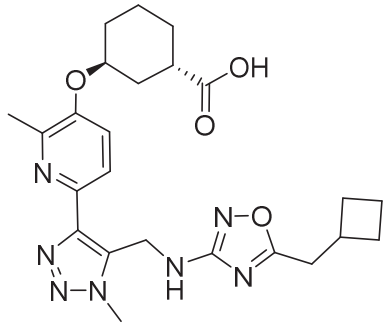
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
61	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 490,0; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (br t, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 3H), 7,57 - 7,47 (m, 4H), 5,16 (br d, *J*=4,9 Hz, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,74 - 2,58 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,03 (br d, *J*=13,4 Hz, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,43 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 26 nM.	Exemplo 44
62	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((3-Ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 482,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 - 8,51 (m, 1H), 7,83 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,01 (br d, *J*=5,2 Hz, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,96 - 2,89 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 5H), 1,69 - 1,45 (m, 10H); $hLPA_1$ IC_{50} = 43 nM.	Exemplo 43

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
63	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((3-Benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 504,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (t, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 5H), 4,99 (br d, *J*=5,2 Hz, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,45 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 38 nM.	Exemplo 43
64	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((3-(Ciclopropilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 468,2; ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,84 - 4,81 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 3H), 1,86 - 1,62 (m, 4H), 1,13 - 1,04 (m, 1H), 0,59 - 0,53 (m, 2H), 0,27 - 0,22 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 105 nM.	Exemplo 43

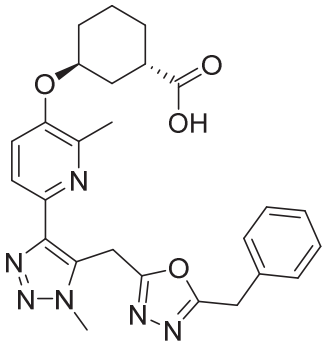
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
65	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 490,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (br d, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,86 (br d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,49 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,87 (br d, *J*=5,2 Hz, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,43 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 23 nM.	Exemplo 42
66	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-Butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 470,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (br s, 1H), 7,53 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 4,80 (br s, 3H), 4,13 (s, 3H), 2,73 (br t, J=7,5 Hz, 2H), 2,69 - 2,63 (m, 1H), 2,46 (br s, 3H), 2,10 - 1,97 (m, 1H), 1,95 - 1,75 (m, 3H), 1,71 - 1,49 (m, 6H), 1,39 - 1,23 (m, 2H), 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 15 nM.	Exemplo 42

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
67	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-Benzil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 504,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,50 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 5H), 4,81 - 4,72 (m, 3H), 4,13 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,46 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 14 nM.	Exemplo 42
68	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il) amino) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 456,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,13 (br t, *J*=5,8 Hz, 1H), 4,80 - 4,73 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,72 - 2,60 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 3H), 1,72 - 1,46 (m, 6H), 0,91 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 42 nM.	Exemplo 42

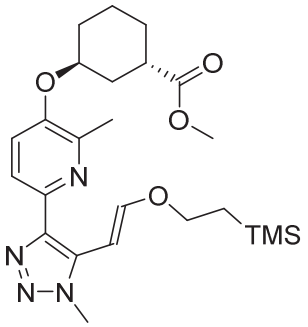
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
69	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-Isopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 484,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,81 - 4,72 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,70 (br t, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,63 (br t, *J*=10,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,45 (m, 7H), 0,85 (br d, *J*=5,8 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 15 nM.	Exemplo 42
70	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-(Ciclopropil- metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 468,4; ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,04 - 4,97 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,67 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 3H), 1,86 - 1,67 (m, 4H), 1,14 - 1,06 (m, 1H), 0,64 - 0,54 (m, 2H), 0,32 - 0,23 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 15 nM, ensaio de histamina *in vivo* aguda em camundongos CD-1 : -histamina 39% em uma dose de 1 mg/kg dose do Exemplo 70.	Exemplo 42

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
71	 (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-Isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato	LCMS, $[M+H]^+$ = 470,4; ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ 8,10 - 8,02 (m, 2H), 5,04 - 4,97 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,64 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,20 - 1,93 (m, 5H), 1,86 - 1,67 (m, 4H), 0,99 (d, *J*=6,6 Hz, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 33 nM.	Exemplo 42
72	 ácido (1*S*,3*S*)-3-((6-(5-(((5-(Ciclobutilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 482,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,21 (br t, *J*=5,8 Hz, 1H), 4,78 - 4,71 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,79 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 3H), 1,87 - 1,74 (m, 5H), 1,72 - 1,42 (m, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 4 nM	Exemplo 42

[00379] Exemplo 73. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico

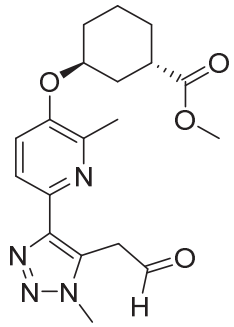


73A. (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-((E)-2-((trimetilsilil)óxi)vinil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



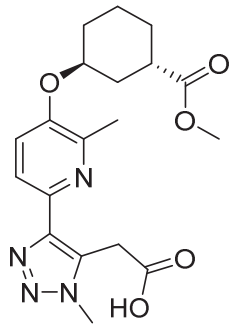
[00380] A cloreto de trifenil ((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)fosfônio (1,62 g, 3,77 mmol) em THF (25 mL) a 0º C foi adicionado KOtBu (338 mg, 3,01 mmol) e agitado por 30 min, seguido pela adição de Intermediário 9 (900 mg, 2,51 mmol) em THF (10 mL). A reação foi agitada a 0º C por 30 min, então foi aquecida para RT e agitada em RT por 1 h, depois do que ela foi arrefecida pela adição de NH_4Cl aq. sat. a 0°C, então foi aquecida para RT. EtOAc foi adicionado e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 80 g; gradiente contínuo de a partir de 0% a 80% de EtOAc em Hexanos por 30 min e 80% de EtOAc em Hexanos for 20 min) para dar o composto do título (650 mg, 1,38 mmol, 55% de rendimento) como um óleo. LCMS, $[M + H]^+$ = 463,2.

73B. (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



[00381] Uma solução de intermediário 73A (600 mg, 1,269 mmol) em CH_2Cl_2 (12 mL)/TFA (1,15 mL) a 23 °C foi agitada em RT por 16 h, então foi concentrada *in vacuo* para dar o composto do título bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS, $[M + H]^+$ = 373,1.

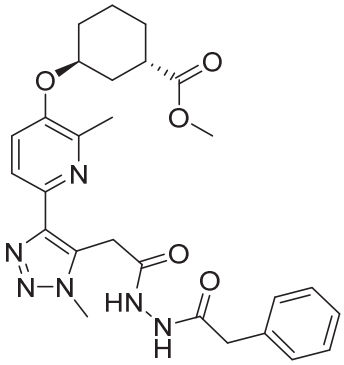
73C. Ácido 2-(4-(5-(((1S,3S)-3-(metoxicarbonil)ciclo-hexil)óxi)-6-metil-piridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)acético



[00382] A uma mistura de intermediário bruto 73B (43 mg, 0,115 mmol), NaH_2PO_4 (69 mg, 0,577 mmol), 2-metil-2-buteno, 2,0 M em THF (0,10 mL, 0,20 mmol), água (0,2 mL) e t-BuOH (2 mL) em RT foi adicionado $NaClO_2$ (21 mg, 0,23 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 3 h, então foi despejada em salmoura e extraída com EtOAc (3X). Os extratos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo*. O composto do título bruto foi usado na reação seguinte sem purificação adicional. LCMS, $[M + H]^+$ = 389,1.

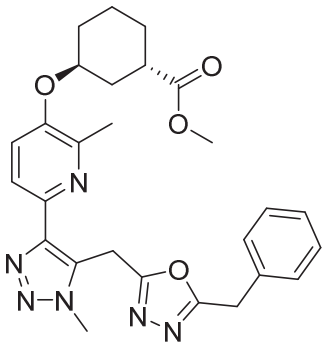
73D. (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(2-oxo-2-(2-(2-fenilacetil)hidrazinoil) etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato

de metila



[00383] A uma solução de Intermediário 73C (16 mg, 0,041 mmol) e 2-fenilacetoidrazida (6 mg, 0,041 mmol) em MeCN (0,82 mL) foram adicionados HATU (19 mg, 0,049 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (7,3 µL, 0,041 mmol). A mistura foi agitada em RT por 3 h, então foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (12 g SiO_2; gradiente contínuo de a partir de 0% a 80% de EtOAc em Hexanos por 30 min e a 80% de EtOAc em Hexanos por 20 min) para dar o composto do título (16 mg, 0,031 mmol, 74,6% de rendimento). LCMS, $[M + H]^+$ = 521,1.

73E. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



[00384] Uma mistura de Intermediário 73D (16 mg, 0,03 mmol), DCM (1 mL) e reagente Burgess (15 mg, 0,06 mmol) foi aquecida a 40º C por 4 h, então foi esfriada para RT. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (12 g SiO_2; gradiente contínuo de a partir de 0% a 80% de EtOAc em Hexanos por 30

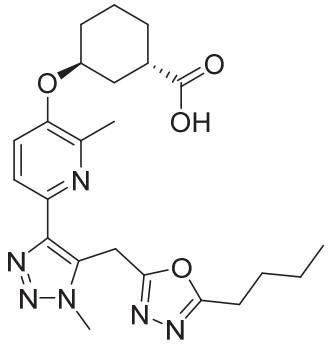
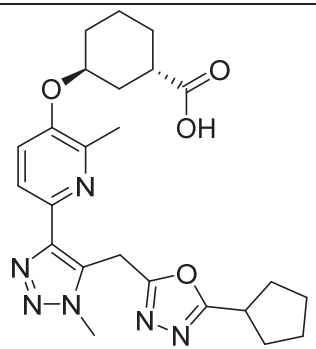
min e em 80% de EtOAc em Hexanos por 20 min) para dar o composto do título bruto como um óleo (10 mg, 0,020 mmol, 64,7% de rendimento).

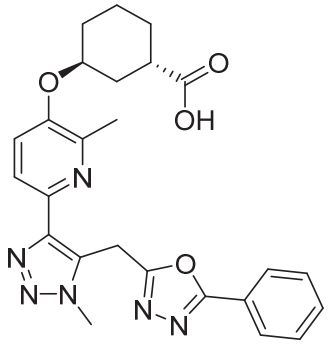
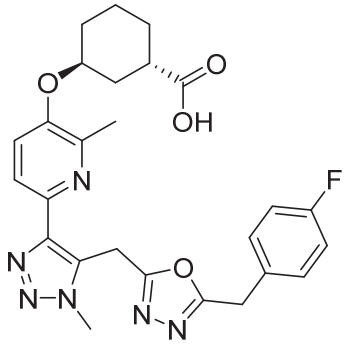
Exemplo 73

[00385] A uma solução agitada de Intermediário 73E (10 mg, 0,020 mmol) em THF (1,5 mL), MeOH (0,100 mL) e água (0,15 mL) em RT foi adicionado LiOH aq. 2,0 M (0,030 mL, 0,060 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 1h, depois do que LCMS não mostrou nenhum material de partida restante. A mistura de reação foi esfriada para RT e acidificada para pH 2,3 através da adição em gotas de HCl aq. 1M. A mistura foi concentrada *in vacuo*, e o produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa ((Sunfire C18 (150 x19) mm; 5 μm; Fase móvel A: 10 mM NH_4OAc em água (pH: 4,5); Fase móvel B: MeCN, Taxa de fluxo: 15 mL/min; tempo (min)/%B: 0/20, 25/60; tempo de retenção 15,19 min)) para dar o composto do título (Sal de TFA; 2 mg, 3,32 μmol, 16,7% de rendimento). LCMS, $[M + H]^+$ = 489,0. ^1H RMN (500 MHz, CD_3CN) δ 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 5H), 4,86 - 4,80 (m, 1H), 4,78 - 4,69 (m, 2H), 4,21 - 4,16 (m, 2H), 4,11 - 4,02 (m, 3H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,92 - 1,85 (m, 3H), 1,79 - 1,56 (m, 5H). $hLPA_1$ IC_{50} = 55 nM.

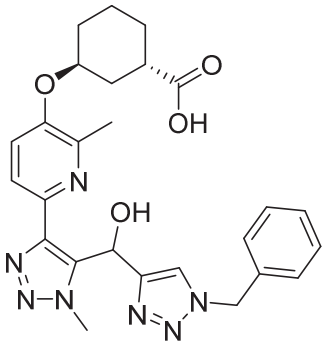
[00386] Os Exemplos na Tabela 4 abaixo foram sintetizados através dos mesmos Métodos exemplificados pela preparação do Exemplo 73.

Tabela 4

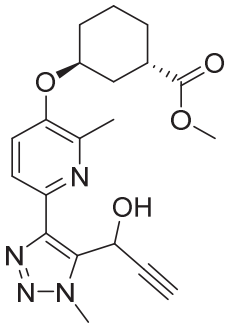
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
74	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 455,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 - 7,75 (m, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 1H), 4,99 - 4,87 (m, 2H), 4,78 - 4,64 (m, 1H), 4,27 - 4,01 (m, 3H), 2,95 - 2,71 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,39 - 2,26 (m, 3H), 2,02 - 1,49 (m, 9H), 1,37 - 1,19 (m, 2H), 1,00 - 0,78 (m, 3H); hLPA$_1$ IC_{50} = 227 nM.
75	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Ciclopentil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 467,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 - 7,73 (m, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 1H), 5,01 - 4,81 (m, 2H), 4,75 - 4,60 (m, 1H), 4,20 - 4,03 (m, 3H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,43 - 2,25 (m, 4H), 2,10 - 1,90 (m, 3H), 1,86 - 1,45 (m, 13H); hLPA$_1$ IC_{50} = 289 nM).

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
76	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 475,0; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 – 7,78 (m, 3H), 7,69 – 7,46 (m, 4H), 5,21 – 4,89 (m, 2H), 4,76 – 4,54 (m, 1H), 4,27 – 4,02 (m, 3H), 2,67 – 2,54 (m, 3H), 2,42 – 2,23 (m, 2H), 2,09 – 1,42 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 290 nM.
77	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(4-flúor-benzil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil) -1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 507,0; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 - 7,69 (m, 1H), 7,63 - 7,46 (m, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 2H), 7,19 - 7,03 (m, 2H), 5,01 - 4,81 (m, 2H), 4,76 - 4,59 (m, 1H), 4,36 - 4,11 (m, 2H), 4,13 - 3,94 (m, 3H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 2,02 - 1,85 (m, 3H), 1,85 - 1,46 (m, 5H); $hLPA_1$ IC_{50} = 260 nM.

Exemplo 78. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)(hidróxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



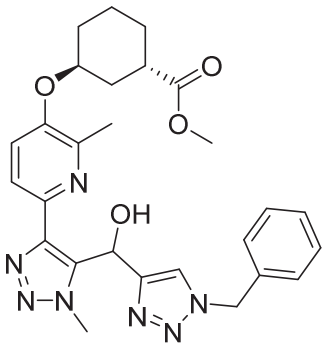
78A. (1S,3S)-3-((6-(5-(1-Hidroxiprop-2-in-1-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



[00387] A uma solução de Intermediário 8 (100 mg, 0,279 mmol) em THF (2,79 mL) a -78°C foi adicionado brometo de etinilmagnésio (558 µL de uma solução 0,5 em THF; 0,279 mmol). A reação foi deixada aquecer para 0°C e agitada a 0°C por 30 min, então foi deixada aquecer para RT e agitada em RT por 1 h. A reação foi então arrefecida pela adição de NH4Cl aq. sat. a 0°C, então foi aquecida para RT. EtOAc foi adicionado e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2X). As camadas orgânicas combinadas foram combinadas e lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 12 g; gradiente contínuo de a partir de 0% a 80% de EtOAc em Hexanos por 30 min e 80% de EtOAc em Hexanos por 20 min) para dar o composto do título (86 mg, 0,22 mmol, 80% de rendimento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,90 - 9,37 (m, 1H), 8,24 -

8,05 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 5,82 - 5,49 (m, 1H), 4,83 - 4,66 (m, 1H), 4,13 - 4,11 (m, 3H), 3,78 - 3,64 (m, 3H), 2,93 - 2,75 (m, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 3H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 2,02 - 1,84 (m, 3H), 1,81 - 1,48 (m, 4H).

78B. (1S,3S)-3-((6-(5-((1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)(hidróxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



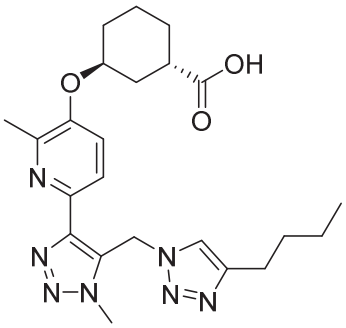
[00388] A uma mistura de 78A (63 mg, 0,164 mmol) e (azidometil)benzeno (144 mg, 1,081 mmol), ascorbato de sódio (1,966 mg, 0,016 mmol) em tBuOH (0,5 mL) em H_2O (0,5 mL) em RT foi adicionado $CuSO_4$ (3 mg, 0,016 mmol). A mistura de reação foi agitada a 40 °C por 18 h, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 12 g; gradiente contínuo de a partir de 0% a 80% de EtOAc em Hexanos por 30 min e 80% de EtOAc em Hexanos por 20 min) para dar o composto do título (28 mg, 0,054 mmol, 33% de rendimento).^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,76 - 9,49 (m, 1H), 8,14 (dd, *J*=8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 6,29 - 6,14 (m, 1H), 5,60 - 5,34 (m, 2H), 4,77 - 4,64 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 3H), 2,93 - 2,73 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 3H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 2,04 - 1,87 (m, 3H), 1,81 - 1,63 (m, 4H).

Exemplo 78

[00389] A uma solução agitada de Intermediário 78B (20 mg, 0,039 mmol) em THF (1,5 mL), MeOH (0,10 mL) e água (0,15 mL) em RT foi

adicionado LiOH aq. 2,0 M (0,058 mL, 0,116 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 1 h, então foi esfriada para RT e acidificada para pH 2,3 através da adição em gotas de HCl aq. 1M. A mistura foi concentrada a vácuo e o produto bruto residual foi purificado através de HPLC preparativa ((Sunfire C18 (150 x19) mm; 5 μm; Fase móvel A: NH_4OAc 10 mM em H_2O(pH: 4,5); Fase móvel B: MeCN, Taxa de fluxo: 15 mL/min; tempo (min)/%B: 0/20, 25/60; tempo de retenção 15,19 min)) para dar o composto do título (Sal de TFA; 20 mg, 0,032 mmol, 84% de rendimento). LCMS, $[M + H]^+$ = 504,1; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 - 8,33 (m, 1H), 7,95 - 7,80 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,32 - 7,29 (m, 2H), 6,71 - 6,59 (m, 1H), 6,37 - 5,82 (m, 2H), 5,58 - 5,45 (m, 2H), 4,95 - 4,74 (m, 1H), 4,11 (d, *J*=1,5 Hz, 3H), 3,00 - 2,81 (m, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 3H), 2,30 - 2,10 (m, 1H), 2,04 - 1,62 (m, 7H).); $hLPA_1$ IC_{50} = 88 nM.

Exemplo 79. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico

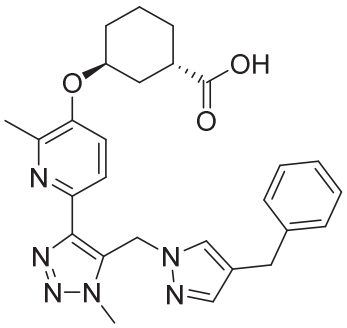


[00390] Uma solução de Intermediário 6 azida (25 mg, 0,065 mmol) e hex-1-ina (27 mg, 0,32 mmol) em tBuOH/H_2O 1:1 (0,65 mL) foi tratada com ascorbato de sódio (3 mg, 0,013 mmol) e $CuSO_4$,$5H_2O$ (2 mg, 6,5 μmol). A mistura de reação foi aquecida para 37°C por 3 h (depois do que LCMS indicou que a reação estava completa), então foi esfriada para RT e extraída com EtOAc (2X). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados *in vacuo* e o produto bruto residual foi adicionado a uma solução de LiOH aq. (162 μL, 0,649 mmol) em THF/MeOH (0,5

mL/0,1 mL). A reação foi agitada de um dia para o outro em RT, depois do que LC/MS indicou que a reação estava completa. A reação foi filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto residual foi purificado através de HPLC preparativa (PHENOMENEX®, coluna Axia 5µ C18 30x100 mm; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo=40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de B 0% B a B 100% durante10 min+2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A=90:10:0,1 H2O:MeOH:TFA e B= 90:10:0,1 MeOH:H2O:TFA), para dar o composto do título (18 mg, 0,038 mmol, 58,2% de rendimento) como um óleo.

$[M + H]^+$ = 454,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,58 (br t, *J*=7,5 Hz, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,03 (br d, *J*=13,7 Hz, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 3H), 1,70 - 1,45 (m, 6H), 1,27 (sxt, *J*=7,4 Hz, 2H), 0,86 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); hLPA$_1$ IC_{50} = 44 nM.

Exemplo 80. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-benzil-1H-pirazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico

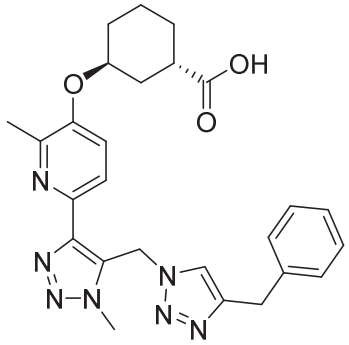
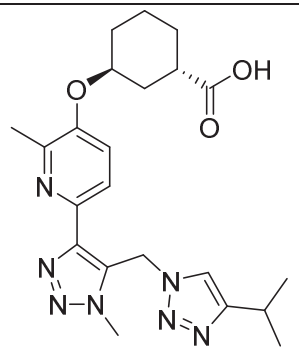


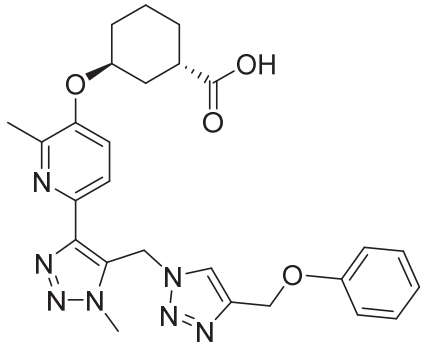
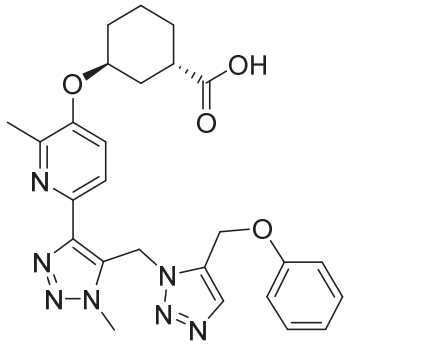
[00391] 4-benzil-1H-pirazol (17 mg, 0,11 mmol) foi adicionado a uma solução de Intermediário 5 (30 mg, 0,071 mmol) em DMF (1 mL) em RT, seguido por adição de NaH (6 mg de uma dispersão a 60% em óleo,0,11 mmol). A reação foi agitada de um dia para o outro em RT, depois do que LCMS indicou que a reação estava completa. A reação foi arrefecida com água (3 mL), então foi dividida entre EtOAc e água e extraída com EtOAc (3 X 8 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi mistura-

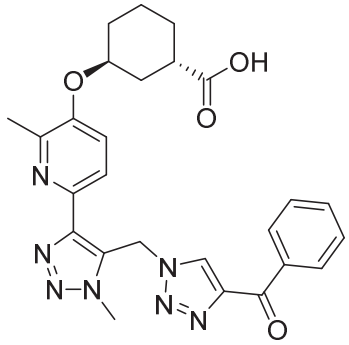
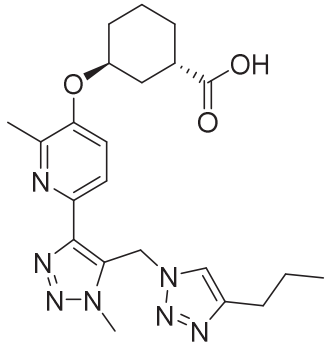
do com LiOH aq.(177 µL, 0,709 mmol) em THF/MeOH (0,5 mL/0,1 mL) e agitado for 2 h em RT, depois do que LCMS indicou que a reação estava completa. A reação foi filtrada, concentrada a vácuo e purificada através de HPLC preparativa (PHENOMENEX®, coluna Axia 5µ C18 30x100 mm; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo=40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de B 0% a B 100% durante 10 min+2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A=90:10:0,1 H_2O:MeOH: TFA e B=90:10:0,1 MeOH:H_2O:TFA), para dar o composto do título (11 mg, 30,4% de rendimento). LCMS, $[M+H]^+$ = 487,0; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,87 (br d, J=8,9 Hz, 1H), 7,65 (br d, J=6,1 Hz, 1H), 7,44-7,58 (m, 2H), 7,10-7,34 (m, 6H), 5,87 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,34-4,52 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 2,59-2,72 (m, 1H), 2,33-2,43 (m, 3H), 1,21-2,18 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 15 nM.

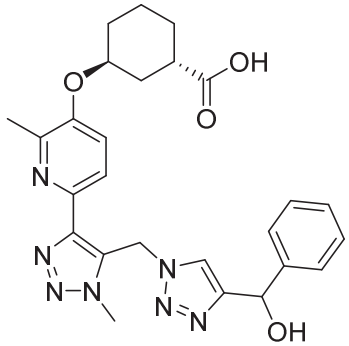
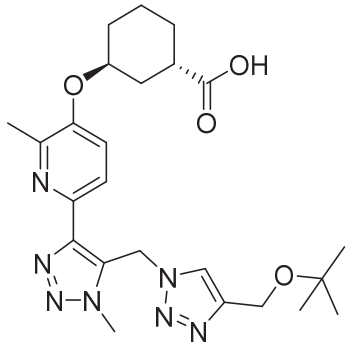
[00392] Os Exemplos na Tabela 5 abaixo foram sintetizados através dos mesmos Métodos exemplificados pela preparação dos Exemplos como indicado.

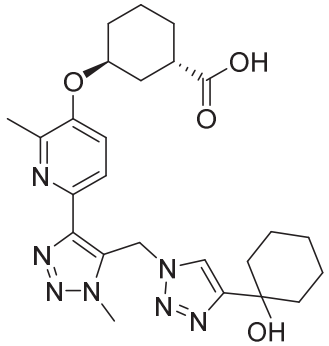
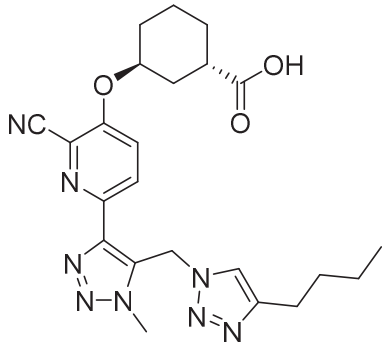
Tabela 5

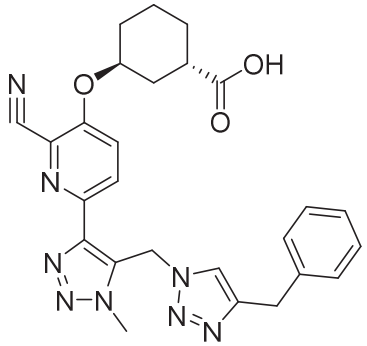
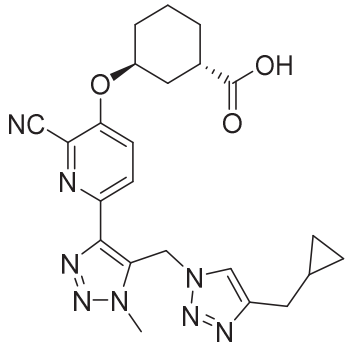
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
81	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-benzil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 488,0; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,93-7,99 (m, 1H), 7,88 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,10-7,36 (m, 5H), 6,14 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 2,64 (br t, J=10,7 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,43-2,13 (m, 8H); hLPA$_1$ IC_{50} = 37 nM.	Exemplo 79
82	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 440,1; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,83-3,09 (m, 1H), 2,60-2,72 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,41-2,16 (m, 8H), 1,19 (d, J=7,0 Hz, 5H); hLPA$_1$ IC_{50} = 821 nM.	Exemplo 79

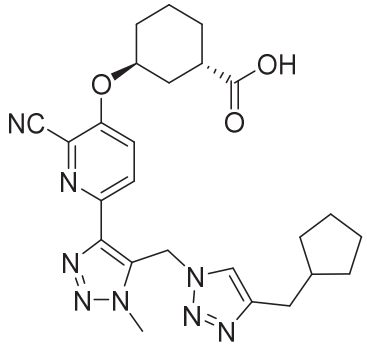
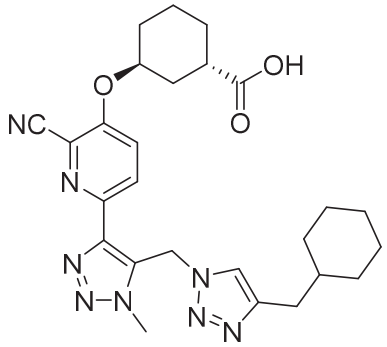
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
83	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 504,3; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,33 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,27 (t, J=7,9 Hz, 2H), 6,99 (br d, J=8,2 Hz, 2H), 6,94 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,64 (br t, J=10,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,42-2,20 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 135 nM.	Exemplo 79
84	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((5-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 504,2; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,34 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,52 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,28 (br t, J=7,9 Hz, 3H), 7,00 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 6,94 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,59-2,74 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,43-2,17 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 172 nM.	Exemplo 79

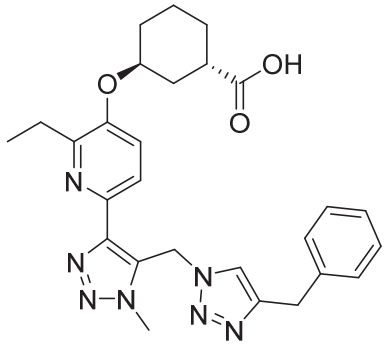
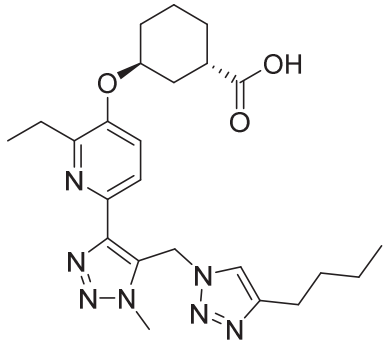
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
85	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-benzoil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[2M + H]^+$ = 1003,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,18 (br d, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,90 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 1H), 7,61 - 7,47 (m, 3H), 6,30 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,63 (br t, *J*=10,5 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,02 (br d, *J*=14,0 Hz, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,42 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 241 nM.	Exemplo 79
86	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 440,3; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,87-8,22 (m, 2H), 7,43-7,74 (m, 1H), 6,13-6,40 (m, 2H), 4,75-5,05 (m, 1H), 4,11-4,39 (m, 3H), 2,78 (br d, J=9,8 Hz, 1H), 2,63-2,68 (m, 5H), 1,42-2,29 (m, 10H), 0,82-1,12 (m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 187 nM.	Exemplo 79

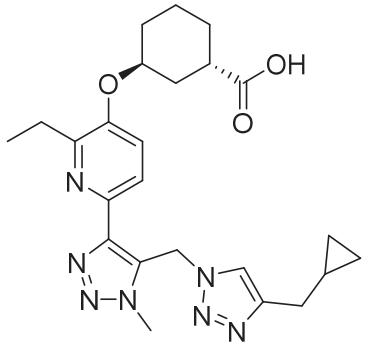
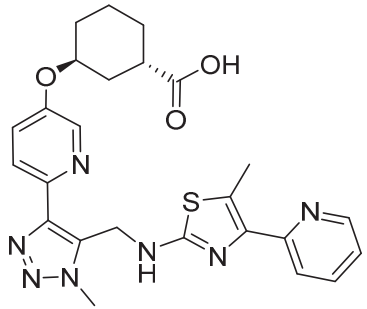
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
87	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(hidroxil-(fenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)-óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 504,2; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,50 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,18-7,40 (m, 6H), 6,13 (br s, 2H), 5,78 (br d, J=4,3 Hz, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,65 (br s, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,20-2,14 (m, 8H); hLPA$_1$ IC_{50} = 363 nM.	Exemplo 79
88	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(terc-butóxi- metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)-ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 484,2; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,13 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,58-2,70 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,43-2,11 (m, 8H), 1,15 (s, 9H); hLPA$_1$ IC_{50} = 2928 nM.	Exemplo 79

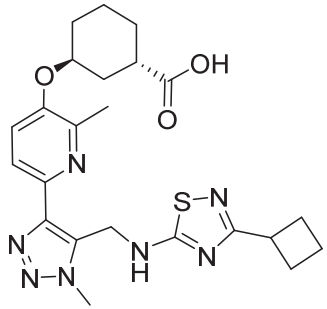
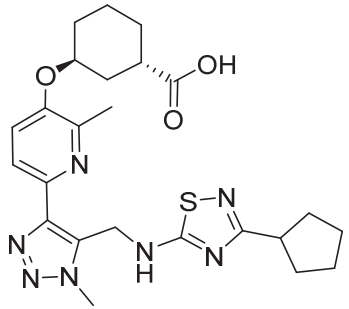
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
89	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(1-hidróxi-ciclo-hexil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 496,2; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,04 (s, 1H), 7,90 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,53 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,58-2,77 (m, 1H), 2,48-2,51 (m, 3H), 1,09-2,14 (m, 18H); hLPA$_1$ IC_{50} = 3270nM.	Exemplo 79
90	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-Butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-cianopiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 465,4; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,32 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,99 (br d, J=9,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,02 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,67 (br d, J=13,7 Hz, 1H), 2,56-2,61 (m, 2H), 1,18-2,13 (m, 12H), 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3H); hLPA$_1$ IC_{50} = 78 nM.	Exemplo 79

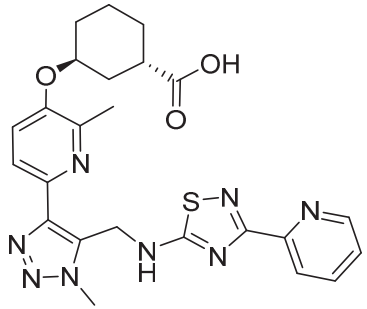
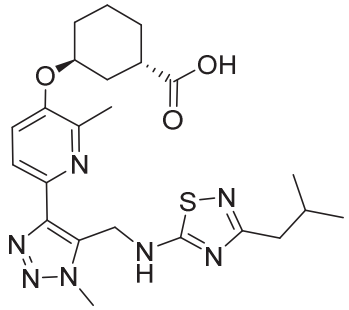
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
91	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-benzil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-ciano-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 499,3; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,31 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,90-8,01 (m, 2H), 7,03-7,34 (m, 5H), 6,08 (s, 2H), 5,02 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 2,60-2,76 (m, 1H), 1,39-2,15 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 109 nM.	Exemplo 79
92	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(ciclopropil-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-cianopiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 463,3; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,19 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,89 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,52 (br t, J=10,8 Hz, 1H), 2,38-2,40 (m, 2H), 1,24-2,03 (m, 8H), 0,72-0,87 (m, 1H), 0,31 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 0,01 (br d, J=4,6 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 110 nM.	Exemplo 79

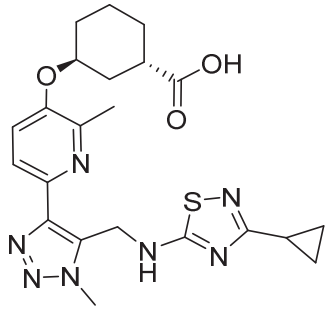
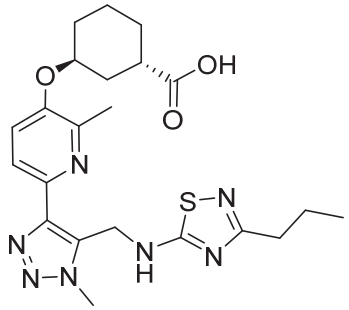
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
93	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(Ciclopentil-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-cianopiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 491,2; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,32 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,02 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,58 (d, J=7,3 Hz, 2H), 1,04-2,19 (m, 17H); $hLPA_1$ IC_{50} = 60 nM.	Exemplo 79
94	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(ciclo-hexil-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-cianopiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 505,3; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,30 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,93 (br d, J=8,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,99 (br s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,58-2,69 (m, 1H), 2,46 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 0,77-2,12 (m, 19 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 54 nM.	Exemplo 79

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
95	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-benzil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 502,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,22 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 7,16 (br d, *J*=6,6 Hz, 3H), 6,15 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,65 (br s, 1H), 2,74 (q, *J*=7,4 Hz, 2H), 2,61 (br t, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,01 (br d, *J*=17,4 Hz, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 3H), 1,63 (br d, *J*=9,8 Hz, 2H), 1,59 - 1,45 (m, 2H), 1,10 (t, *J*=7,5 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 7 nM.	Exemplo 79
96	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-Butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 468,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,48 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,55 (br s, 1H), 2,83 (q, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,60 (t, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 1,85 (br d, *J*=11,9 Hz, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,60 (br s, 2H), 1,55 (br s, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 3H), 1,27 - 1,13 (m, 6H), 0,82 (br t, *J*=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 9 nM.	Exemplo 79

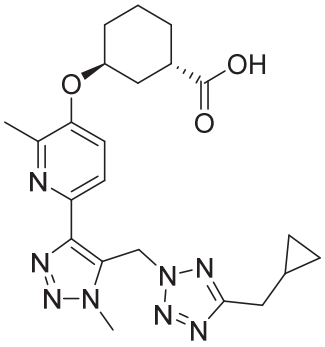
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
97	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(ciclopropil-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 466,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,22 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 7,16 (br d, *J*=6,6 Hz, 3H), 6,15 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,65 (br s, 2H), 2,74 (q, *J*=7,4 Hz, 2H), 2,61 (br t, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,01 (br d, *J*=17,4 Hz, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 3H), 1,63 (br d, *J*=9,8 Hz, 2H), 1,59 - 1,45 (m, 2H), 1,10 (t, *J*=7,5 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 8 nM.	Exemplo 79
98	 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((5-metil-4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 506,0; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,26 – 7,12 (m, 1H), 5,07 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,73 – 2,63 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,03 – 1,44 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 1050 nM.	Exemplo 2 (amino-thiazole-NaH)

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
99	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-Ciclobutil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 484,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 4,71 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,18 (td, *J* = 8,6, 6,0 Hz, 4H), 1,98 – 1,42 (m, 10H). (O próton α para ácido e o próton metina na ciclobutila não são observados devido à supressão de água); $hLPA_1$ IC_{50} = 73 nM.	Exemplo 3 (Cl-hetero-aryl i-Pr_2Net, 180°C, 2 h)
100	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-Ciclopentil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 498,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,09 – 2,93 (m, 1H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,02 – 1,19 (m, 16H); $hLPA_1$ IC_{50} = 77 nM.	Exemplo 3

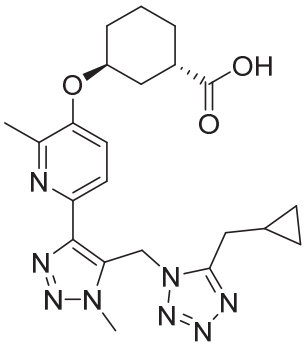
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
101	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-(piridin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 507,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,21 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,27 (s, 3H), 2,68 – 2,59 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,07 – 1,43 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 483 nM.	Exemplo 3
102	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-isobutil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 485,9; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,78 (s, 1H), 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 2,09 – 1,46 (m, 9H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). (O - CH_2- fora do tiadiazol não são observados devido à supressão de água); $hLPA_1$ IC_{50} = 98 nM.	Exemplo 3

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
103	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-ciclopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 470,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,80 (s, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,07 – 1,45 (m, 8H), 0,86 (br s, 2H), 0,78 (br s, 2H). (O próton metina na ciclopropila não é observado devido à supressão de água); $hLPA_1$ IC_{50} = 510 nM.	Exemplo 3
104	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-propil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 472,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,62 – 2,57 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,00 – 1,44 (m, 10H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H). (O -CH_2- fora do tiadiazol não são observados devido à supressão de água) $hLPA_1$ IC_{50} = 109 nM.	Exemplo 3

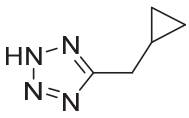
Exemplo 105. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ciclopropilmetil)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



Exemplo 106. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ciclopropilmetil)-1H-tetrazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



105A. 5-(Ciclopropilmetil)-2H-tetrazol



[00393] Uma mistura de 2-ciclopropilacetonitrila (0,225 mL, 2,47 mmol), NaN_3 (0,176 g, 2,71 mmol) e $ZnBr_2$ (0,555 g, 2,47 mmol) em água (4 mL) foi aquecida em um reator de micro-ondas a 150 ºC por 3 h, então foi esfriada para RT. HCl aq. 6 N e EtOAc (10 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada vigorosamente até que todos os sólidos foram dissolvidos e a camada aquosa tivesse um pH de 1. A camada orgânica foi separada; a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo* para dar o com-

posto do título bruto (0,16 g, 1,29 mmol, 52,3% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Exemplos 105 e 106

[00394] A uma solução de Intermediário 4 (26 mg, 0,072 mmol) em DCM (721 µL) foram adicionados 105A (18 mg, 0,14 mmol) e Ph_3P (38 mg, 0,14 mmol), seguido por DIAD (29 mg, 0,14 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT de um dia para o outro, depois do que LCMS indicou que a reação estava completa. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo*, e o resíduo foi cromatografado (SiO_2 4 g; gradiente contínuo de a partir de 0%-EtOAc 100% em hexano) para dar dois isômeros tetrazólicos regioisoméricos. O primeiro isômero a eluir foi (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ciclopropilmetil) -2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila (20 mg, 0,034 mmol, 47,5% de rendimento). O segundo isômero a eluir foi (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ciclopropilmetil)-1H-tetrazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila (30 mg bruto), que foi misturado com Ph_3PO; esse material foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

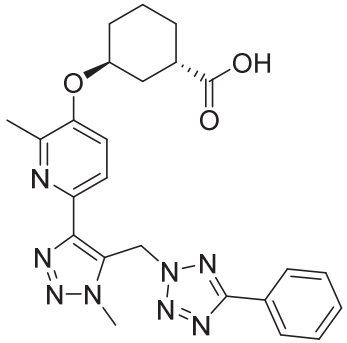
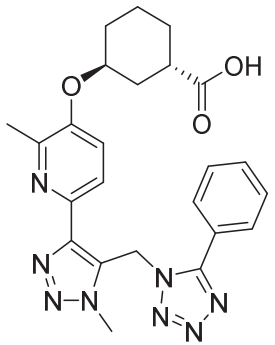
[00395] A uma solução de (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ciclopropilmetil)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxilato de metila (20 mg, 0,034 mmol) em THF (0,5 mL) foi adicionado MeOH (0,1 mL), seguido por LiOH aq. (0,047 mL, 0,189 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT de um dia para o outro; nesse ponto LCMS indicou que a reação estava completa. A reação foi filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (Phenomenex®, coluna Axia 5µ C18 30x100 mm; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo=40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de B 0% a B 100% durante 10 min+2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A=90:10:0,1 H_2O:MeOH:TFA e B=90:10:0,1 MeOH:H_2O:TFA) para dar Exemplo 105 (4,6 mg, 9,9 µmol, 21% de

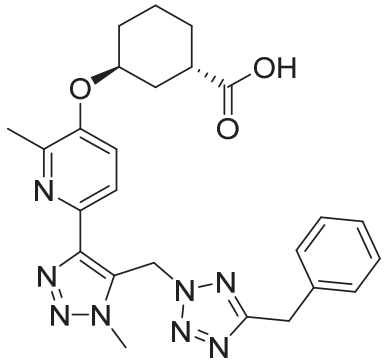
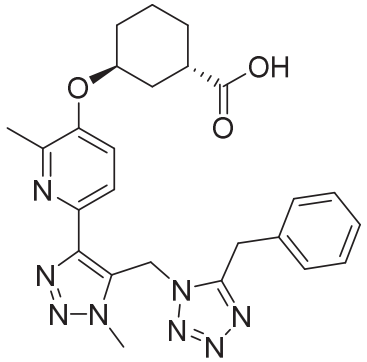
rendimento). LCMS, $[M+H]^+$ = 453,1. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,70 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,61 (br s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,56 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,44-2,50 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 0,72-1,95 (m, 9H), 0,20-0,42 (m, 2H), -0,06-0,12 (m, 2H). LCMS, $[M+H]^+$ =453,1; hLP_1 IC_{50} = 29 nM.

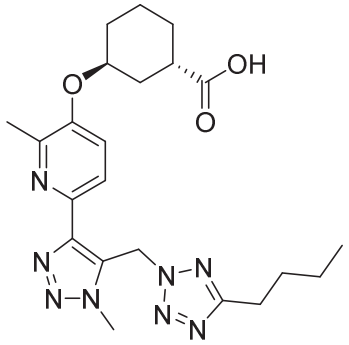
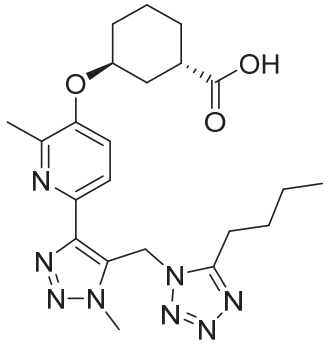
[00396] A uma solução de (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ciclopropil- metil) -1H-tetrazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxilato de metila (30 mg, com impureza de Ph_3PO) em THF (0,5 mL) foi adicionado MeOH (0,1 mL), seguido por LiOH aq. (0,043 mL, 0,171 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT de um dia para o outro; nesse ponto LCMS indicou que a reação estava completa. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (PHENOMENEX®, coluna Axia 5µ C18 30x100 mm; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo=40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de B 0% a B 100% durante 10 min+2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A=90:10:0,1 H_2O:MeOH:TFA e B=90:10:0,1 MeOH:H_2O:TFA) para dar Exemplo 106 (17,5 mg, 0,033 mmol, 77% de rendimento). LCMS, [M+H]+ = 453,3. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,77 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,67 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,76 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,50 (br t, J=10,4 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 0,80-1,98 (m, 9H), 0,34 (br d, J=7,3 Hz, 2H), 0,01 (br d, J=4,6 Hz, 2H). $[M+H]^+$ =453,3; hLP_1 IC_{50} = 147 nM.

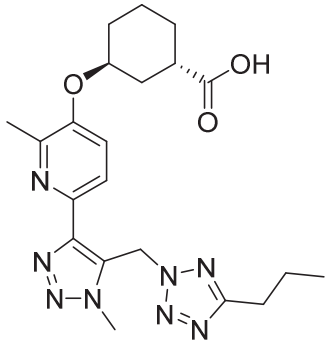
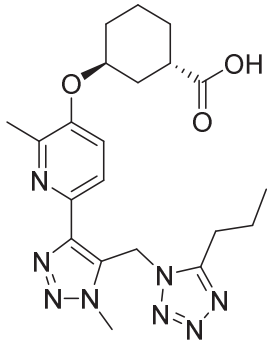
[00397] Os Exemplos na Tabela 7 abaixo foram sintetizados através dos mesmos Métodos exemplificados pela preparação dos Exemplos 105 e 106.

Tabela 7

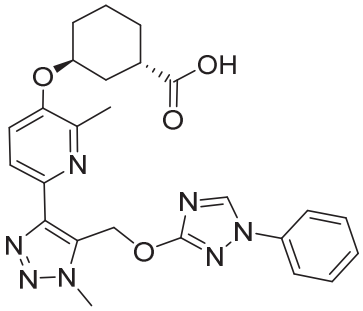
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
107	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((5-fenil-2H-tetrazol-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 475,3; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,98-8,10 (m, 2H), 7,88 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,50-7,62 (m, 3H), 7,46 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,61 (br s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,58-2,67 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,37-2,07 (m, 8H); hLPA$_1$ IC_{50} = 42 nM.
108	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((5-fenil-1H-tetrazol-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 475,3; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,83 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 7,77 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,53-7,67 (m, 3H), 7,38 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,57-2,64 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,38-2,09 (m, 8H); hLPA$_1$ IC_{50} = 239 nM.

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
109	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-benzil-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 489,2; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,84 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,12-7,32 (m, 5H), 6,47 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,58-2,71 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,37-2,11 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 14 nM.
110	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-benzil-1H-tetrazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 489,2; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,85 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,47 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,17-7,33 (m, 3H), 7,07 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 6,31 (br s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,36-2,06 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 207 nM.

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
111	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Butil-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 455,1; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,85 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,70-2,83 (m, 2H), 2,59 (br d, J=10,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,14-2,08 (m, 12H), 0,82 (t, J=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 34 nM.
112	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Butil-1H-tetrazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 455,1; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,90 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,51 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,86 (br t, J=7,8 Hz, 2H), 2,62 (br t, J=10,7 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,07-2,11 (m, 12H), 0,78 (t, J=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 176 nM.

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
113	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((5-propil-2H-tetrazol-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 441,2; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,75 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,62 (br t, J=10,5 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,38-2,10 (m, 10H), 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 30 nM.
114	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((5-propil-1H-tetrazol-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 441,2; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,90 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,52 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,87 (br t, J=7,6 Hz, 2H), 2,59 (br d, J=10,1 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,38-2,13 (m, 10H), 0,82 (t, J=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 125 nM.

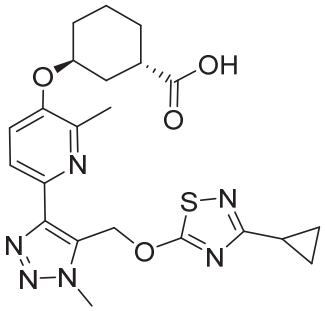
Exemplo 115. Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il)óxi) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



[00398] A uma solução em RT de Intermediário 4 (20 mg, 0,055 mmol), 1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-ol (9 mg, 0,055 mmol) e Ph_3P (29 mg, 0,111 mmol) em DCM (0,3 mL) foi adicionado DEAD (0,018 mL, 0,111 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 16 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (4 g SiO_2; gradiente contínuo de a partir de EtOAc 0 a 100% em hexanos durante 13 min, então mantido em EtOAc 100% por 5 min) para dar o produto impuro como um óleo. O produto impuro foi dissolvido em THF e água (0,5 mL cada). LiOH.H_2O (12 mg, 0,28 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 3 h em RT, então foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (2 mL)/água (1 mL) e ajustado para pH ~ 5 com HCl aq. 1N e extraído com EtOAC (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa: Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com NH_4OAc aq.10 mM; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com NH_4OAc aq. 10 mM; Gradiente: uma permanência em 0 min em B 11%, B 11-51% durante 20 min, então um tempo de permanência de 6 min em B 100%; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura da Coluna: 25º C. A coleta da fração foi disparada por sinais de MS. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga para dar o composto do título (14,4 mg, pureza através

LCMS = 99%). LCMS, $[M + H]^+$ = 490,4. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (t, *J* = 7,9 Hz, 3H), 7,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,61 – 2,56 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,01 – 1,42 (m, 8H). $hLPA_1$ IC_{50} = 47 nM.

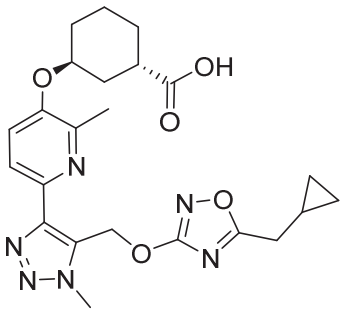
Exemplo 116. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-ciclopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)ilóxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



[00399] A uma solução de Intermediário 12 (25 mg, 0,072 mmol) em 1,4-dioxana (1,5 mL) foi adicionado NaH (17 mg de uma dispersão a 60% em óleo,0,43 mmol). A mistura foi agitada em RT por 10 min, então 5-cloro-3-ciclopropil-1,2,4-tiadiazol (23 mg, 0,14 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada a 160°C em um reator de micro-ondas por 1 h, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi dissolvido em EtOAc (2 mL)/água (1 mL) e ajustado para pH ~ 5 com HCl aq. 1N. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 2 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa: Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: a permanência de 0 min em B 19%, B 19-59% durante 20 min, então uma permanência de 4 min em 100% B; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura da Coluna: 25°C. A coleta da fração foi disparada por sinais de MS. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga

para dar o composto do título (bis-Sal de TFA; 4,2 mg, 8% de rendimento; pureza através LCMS = 97%). LCMS, $[M + H]^+$ = 471,2. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,05 – 1,40 (m, 9H), 0,77 – 0,71 (m, 2H), 0,53 (dd, *J* = 8,3, 2,8 Hz, 2H). $hLPA_1$ IC_{50} = 405 nM.

Exemplo 117. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(ciclopropilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)ilóxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico

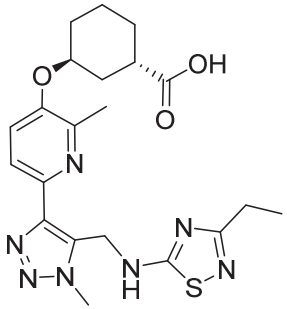
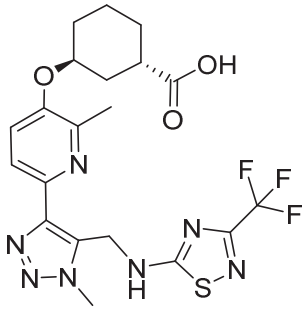


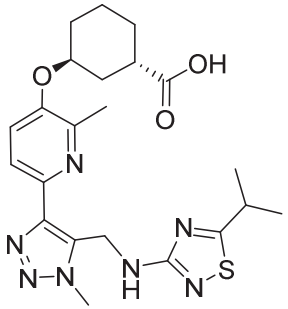
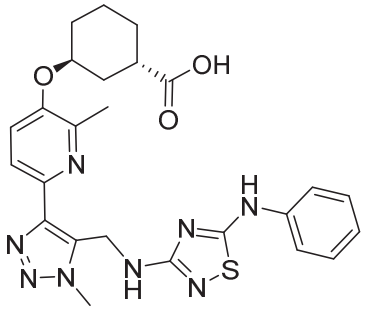
[00400] Uma mistura de BrettPhos (0,8 mg, 1,665 µmol) e NaOtBu (11 mg, 0,12 mmol) foi evacuada e retroabastecida com N_2 (repetido 3X), depois do que Intermediário 4 (30 mg, 0,083 mmol) e 3-bromo-5-(ciclopropilmetil)-1,2,4-oxadiazol (17 mg, 0,083 mmol) foram adicionados. Um segundo frasco foi carregado com o precatalisador de Pd t-Bu-BrettPhos Pd G3 (1,4 mg, 1,67 µmol), que foi evacuado e retroabastecido com Ar (repetido 3X), depois do que 1,4-dioxana (0,3 mL) foi adicionada; a mistura foi agitada a em RT até que se tornou uma solução homogênea. Essa solução de precatalisador foi adicionada em gotas a uma mistura de reação, que foi rapidamente evacuada e retroabastecida com Ar, então foi agitada em RT por 18 h. THF/água (0,5 mL cada) e $LiOH.H_2O$ (18 mg, 0,43 mmol) foram então adicionados a uma mistura de reação, que foi agitada por 18 h em RT, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi absorvido em EtOAc (2 mL)/água (1 mL) e ajustado para pH ~5 com HCl aq. 1N. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 2 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos

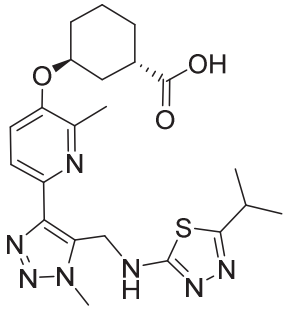
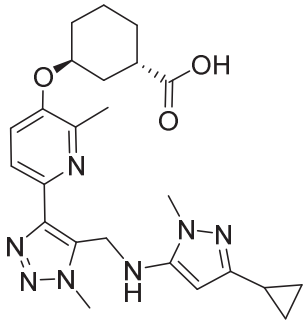
($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa: Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: uma permanência de 0 min em 10% B, 10-70% B durante 20 min, então uma permanência de 4 min em 100% B; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura da Coluna: 25°C. A coleta da fração foi disparada por sinais de MS. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga. Esse material foi purificado mais através de LC/MS preparativa: Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com 10-mM aq. NH_4OAc; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com NH_4OAc aq. 10 mM; Gradiente: uma permanência de 0 min em B 15%, B 15-40% durante 35 min, então uma permanência de 4 min em B 100%; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura da Coluna: 25°C. A coleta da fração foi disparada por sinais de MS. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga para dar o composto do título (3,4 mg, 9% de rendimento; pureza através Análise de LCMS = 100%). Condições de injeção 1: Coluna: Águas XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com NH_4OAc aq. 10 mM; Fase móvel B: MeCN:H_2O 95:5 com NH_4OAc aq.10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B 0% a B 100% durante 3 min, então um tempo de permanência de 0,50 min em B 100%; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: MS e UV (220 nm). Resultados da injeção 1: Pureza: 100,0%; Massa Observada: 469,23; Tempo de retenção 1,45 min. Condições de injeção 2: Coluna: Águas XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com TFA0,1%; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B 0% a B 100% durante 3 min, então um tempo de permanência de 0,50 min B 100%; Fluxo: 1

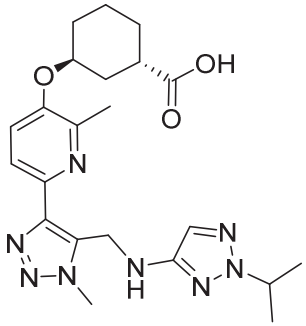
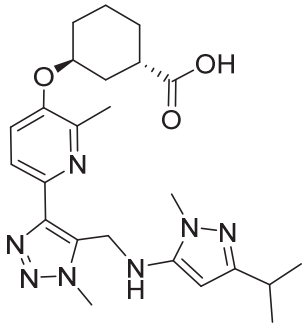
mL/min; Detecção: MS e UV (220 nm). Resultados da injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa Observada: 469,23; Tempo de retenção 1,67 min. LCMS, $[M + H]^+$ = 469,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,78 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,49 – 2,44 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,90 – 1,48 (m, 8H), 1,11 – 1,03 (m, 1H), 0,53 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 2H), 0,26 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H). $hLPA_1$ IC_{50} = 11 nM.

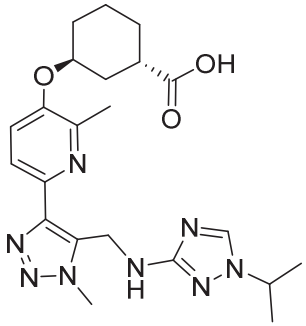
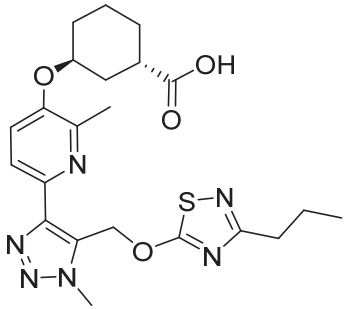
[00401] Os Exemplos na tabela que segue foram sintetizados através de procedimentos descritos para a preparação dos Exemplos 1-5.

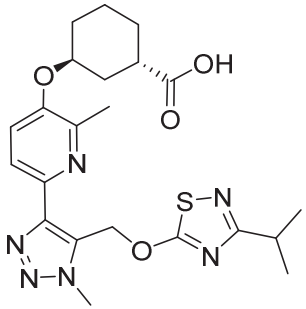
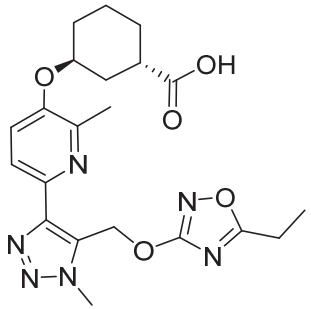
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
118	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 458,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,68 – 2,61 (m, 1H), 2,58 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,06 – 1,42 (m, 8H), 1,16 (td, *J* = 7,6 Hz, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 919 nM.	Exemplo 3 180^{o}C, 2h
119	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-(trifluormetil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 498,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04 – 1,47 (m, 8H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 60 nM.	Exemplo 3 180^{o}C, 2h

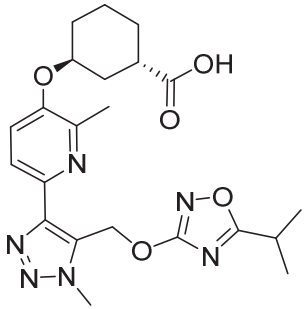
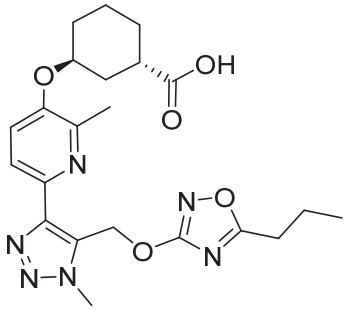
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
120	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-isopropil-1,2,4-tiadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 472,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,24 – 3,15 (m, 1H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,03 – 1,42 (m, 8H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 25 nM	Exemplo 3 180°C, 4h
121	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-(fenilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 521,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,65 – 2,57 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,01 – 1,48 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 470 nM.	Exemplo 1

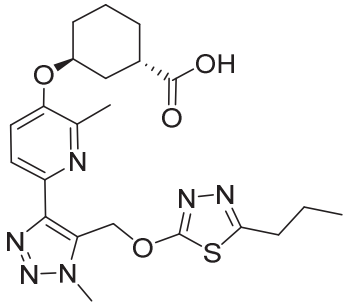
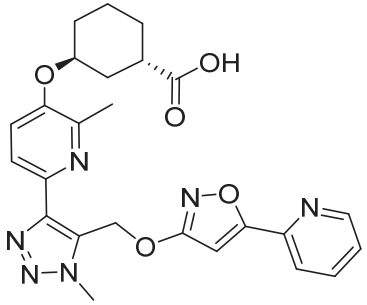
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
122	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 472,0; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,14 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,66 - 257 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,09 – 1,45 (m, 8H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 555 nM.	Exemplo 1
123	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 466,2; ^{1}H RMN (rotâmeros) (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 – 7,80 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 4,79 (br s, 2H), 4,78 (s, 1H) 4,27 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 2,48 (s, 1,3H), 2,46 (s, 1,7H), 2,09 – 1,46 (m, 9H), 0,76 – 0,61 (m, 3H), 0,37 (dt, *J* = 6,3, 3,1 Hz, 1H); $hLPA_1$ IC_{50} = 1287 nM.	Exemplo 1

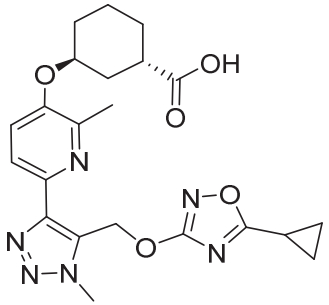
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
124	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 455,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,73 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 4,49 (sep, J = 8,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,67 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,07 – 1,46 (m, 8H), 1,35 (d, J = 8,4 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 337 nM.	Exemplo 1
125	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 468,2; ^{1}H RMN (rotâmeros) (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 0,6H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 0,4H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 0,4H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 0,6H), 5,65 (s, 0,8H), 4,96 (s, 1,2H), 4,81 (s, 1H), 4,27 (s, 0,6H), 4,09 (s, 1,8H), 3,88 (s, 1,2H), 3,62 (s, 0,4H), 2,74 – 2,67 (m, 1H), 2,66 – 2,58 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,13 – 1,42 (m, 8H), 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 2,4H), 1,00 (d, J = 7,0 Hz, 3,6H); (pirazol N-CH_3 não absorvido devido à supressão de água). $hLPA_1$ IC_{50} = 627 nM.	Exemplo 1

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
126	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 455,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,64 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,29 (sep, J = 6,6 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,67 – 2,59 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,06 – 1,44 (m, 8H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 1488 nM.	Exemplo 1
127	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-propil-1,2,4-tiadiazol-5-il)ilóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 473,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,07 – 1,39 (m, 10H), 0,60 (t, J = 7,3 Hz, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 425 nM.	Exemplo 5 160°C 0,5 h

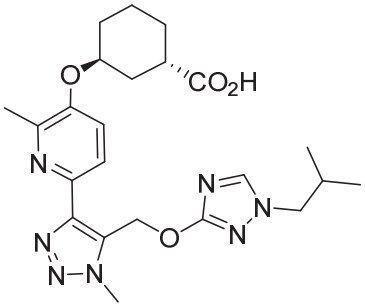
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
128	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)ilóxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 473,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,25 – 1,09 (m, 9H), 0,98 – 0,90 (m, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 98 nM.	Exemplo 5 160°C 1h
129	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ilóxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 443,4; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,27 (s, 3H), 2,97 – 2,90 (m, 1H), 2,83 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,18 – 1,65 (m, 8H), 1,37 (t, J = 7,7 Hz, 3H); hLPA$_1$ IC_{50} = 41 nM.	Exemplo 5 160°C 3h

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
130	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ilóxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 457,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,23 – 3,08 (m, 1H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,06 – 1,40 (m, 8H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 26 nM.	Exemplo 5 160°C, 3h
131	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ilóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 457,5; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,82 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,05 – 1,43 (m, 10H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 19 nM.	Exemplo 5 100°C 6h

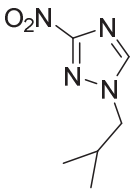
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
132	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ilóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 473,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,65 – 2,57 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,03 – 1,38 (m, 12H), 0,78 (t, J = 7,4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 97 nM.	Exemplo 5 150°C 2h
133	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-(piridin-2-il)isoxazol-3-il)ilóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 491,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 14,5, 8,2 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 7,3, 5,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,04 – 1,41 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 208 nM.	Exemplo 5 180°C 6h

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
134	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ilóxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 455,4; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,18 – 1,61 (m, 9H), 1,28 – 1,15 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 25 nM.	Exemplo 5 160°C 2h

Exemplo 135. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-Isobutil-1H-1,2,4-triazol-3-il) iilóxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexa-no-1-carboxílico



135A. 1-Isobutil-3-nitro-1H-1,2,4-triazol



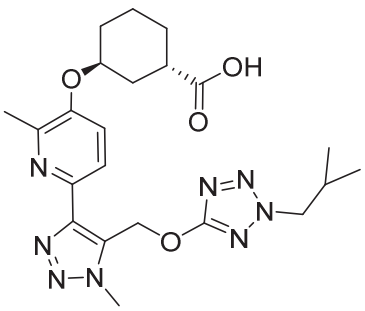
[00402] A uma suspensão de 3-nitro-1H-1,2,4-triazol (1 g, 8,77 mmol) em EtOH (20 mL) em um frasco de cintilação de 40 mL foi adicionado NaH (0,88 g de uma dispersão a 60% em óleo, 21,9 mmol). A suspensão foi agitada por 30 min, depois do que 1-bromo-2-metilpropano (2,86 mL, 26,3 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida a 70º C de um dia para o outro, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (100 mL) e lavado com KH_2PO_4 aq. 1,0 M, água e salmoura, seco (Na_2SO_4) e concentrado *in vacuo*. O produto amarelo oleoso foi cromatografado (80 g SiO_2, gradiente contínuo de a partir de EtOAc 0-50% em Hexanos) para dar o composto do título (240 mg, 1,41 mmol, 16% de rendimento) como um óleo transparente. 1H RMN (500 MHz, CDCl3) δ 8,13 (s, 1H), 4,10 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 1,01 (d, J=6,6 Hz, 6H). LCMS, [M+H]+ = 171,2.

Exemplo 135

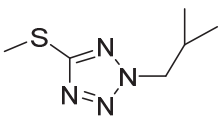
[00403] Uma solução de Intermediário 12 (20 mg, 0,06 mmol) em THF (0,4 mL) foi adicionada em gotas a uma mistura de 1-isobutil-3-nitro-1H-1,2,4-triazol (15 mg, 0,09 mmol) e NaH (5 mg de uma disper-

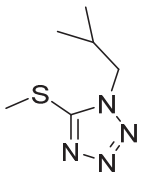
são em óleo a 60%, 0,12 mmol) em THF (0,4 mL) em RT. A mistura de reação foi agitada em RT por 15 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi absorvido em EtOAc (2 mL)/água (1 mL) e ajustado para pH ~ 5 com HCl aq. 1N. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 2 mL); Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa: Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: uma permanência de 0 min em B 9%, B 9-49% durante 20 min, então uma permanência de 4 min em B 100%; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura da Coluna: 25 C. A coleta da fração foi disparada por sinais de MS. Frações contendo o produto desejado foram combinadas para dar o composto do título (14 mg, 0,02 mmol, 35% de rendimento) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 469,9. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,85 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,79 - 4,74 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,80 (br d, *J*=6,7 Hz, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,06 - 1,41 (m, 9H), 0,81 (br d, *J*=6,7 Hz, 6H). $hLPA_1$ IC_{50} = 32 nM.

Exemplo 136. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-Isobutil-2H-tetrazol-5-il)ilóxi) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



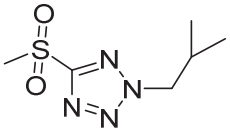
136A. 2-Isobutil-5-(metiltio)-2H-tetrazol; 136B. 1-Isobutil-5-(metiltio)-1H-tetrazol





[00404] A uma solução de 5-(metiltio)-1H-tetrazol (500 mg, 4,31 mmol) em DCM (30 mL) foram adicionados 2-metilpropan-1-ol (0,80 mL, 8,61 mmol), Ph_3P (2,0 g, 7,75 mmol), Et_3N (0,90 mL, 6,46 mmol), seguido por DIAD (1,52 mL, 7,75 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT de um dia para o outro, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (120 g SiO_2; gradiente contínuo de a partir de 0% 20% de EtOAc em hexanos durante 25 min, então em 20% de EtOAc/hexano por 10 min) para dar o Exemplo 126A (502 mg, 2,91 mmol, 68% de rendimento) como um óleo incolor: LCMS, $[M+H]^+$ = 173,2. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,40 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,45 - 2,32 (m, 1H), 0,99 (d, *J*=6,6 Hz, 6H) e o Exemplo 126B (400 mg, 2,32 mmol, 54% de rendimento) como um óleo incolor: LCMS, $[M+H]^+$ = 173,2. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,04 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,38 - 2,22 (m, 1H), 0,99 (d, *J*=6,6 Hz, 6H).

136C. 2-Isobutil-5-(metilsulfonil)-2H-tetrazol



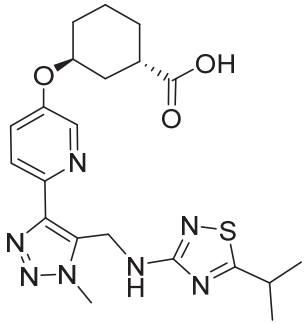
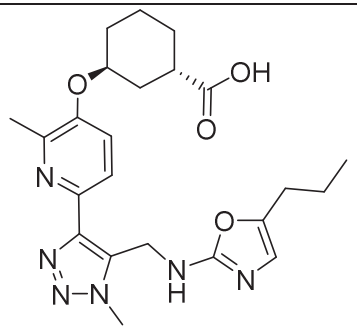
[00405] Uma mistura de 136A (150 mg, 0,87 mmol), Bu_4NBr (14 mg, 0,04 mmol), HOAc aq. 10% (5 mL) e $CHCl_3$ (5 mL) foi agitada e a solução se tornou homogênea, depois do que $KMnO_4$ (275 mg, 1,74 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 10 h em RT; as fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (5 mL) e salmoura (5 mL), seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo* para dar o composto do título bruto (170 mg, 96% de rendimento) como um óleo colorido marrom escuro, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,58 (d, *J*=7,2 Hz, 2H),

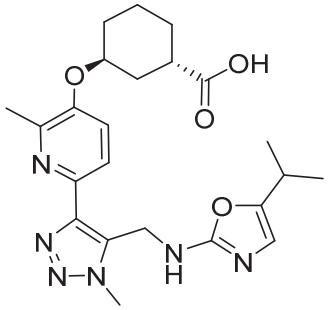
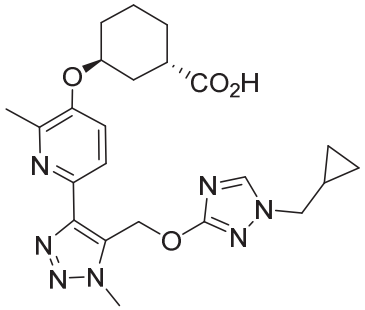
3,41 (s, 3H), 2,54 - 2,35 (m, 1H), 1,03 (d, *J*=6,9 Hz, 7H).

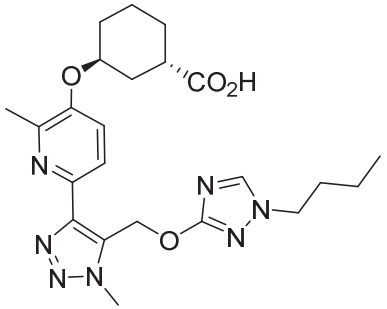
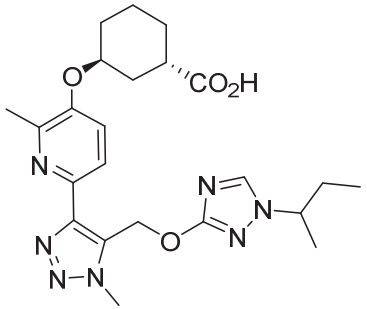
Exemplo 136

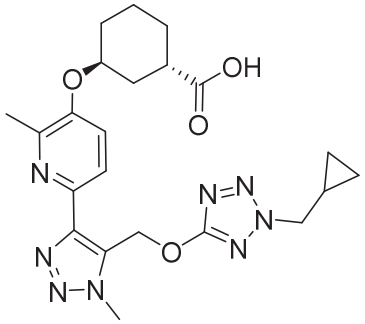
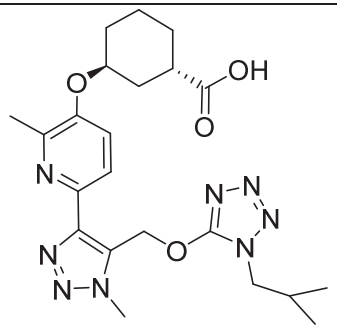
[00406] Uma solução de Intermediário 12 (15 mg, 0,04 mmol), 136C (11 mg, 0,05 mmol) e NaOH (9 mg, 0,22 mmol) em MeCN (1 mL) foi agitada em RT de um dia para o outro, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com H_2O (5 mL), e a mistura foi ajustada com HCl aq. 1N para pH ~5 e extraída com EtOAc (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2 mL), secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa: Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: uma permanência de 0 min em B 21%, B 21-61% durante 20 min, então uma permanência de 4 min em B 100%; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura da Coluna: 25 C. A coleta da fração foi disparada por sinais de MS. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga para dar o composto do título (14 mg, 47% de rendimento) que foi obtido como um óleo incolor. LCMS, $[M+H]^+$ = 470,9. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,35 (d, *J*=7,1 Hz, 2H), 4,16 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,05 - 1,40 (m, 9H), 0,86 (d, *J*=6,6 Hz, 6H). $hLPA_1$ IC_{50} = 20 nM.

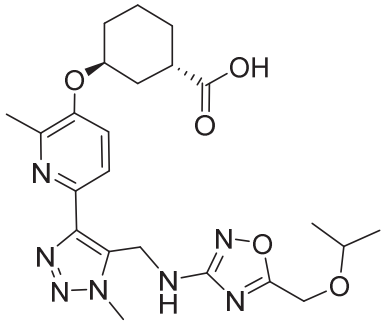
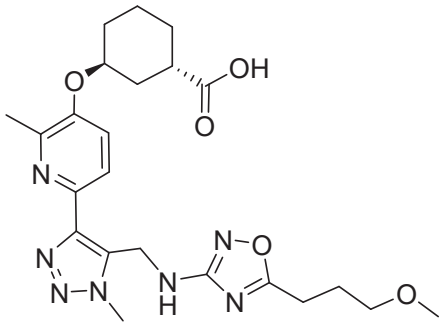
[00407] Os Exemplos na tabela que segue foram sintetizados através dos procedimentos descritos para a preparação dos Exemplos como indicado.

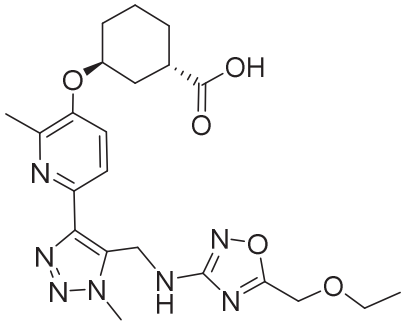
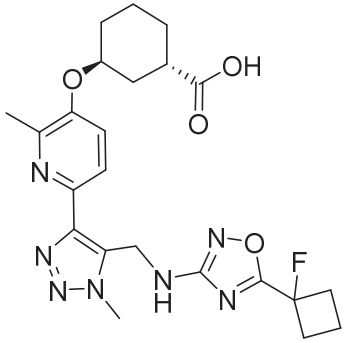
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
137	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-isopropil-1,2,4-tiadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 458,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,59 (br t, *J*=5,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*=8,9, 2,4 Hz, 1H), 4,89 (br d, *J*=5,8 Hz, 2H), 4,80 - 4,73 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,01 - 1,47 (m, 8H), 1,24 (d, *J*=6,7 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 320 nM.	Exemplo 2
138	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-propiloxazol-2-il)amino) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 455,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,44 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 4,80 - 4,63 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 2,55 - 2,47 (m, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 5H), 1,99 - 1,28 (m, 10H), 0,74 (br t, *J*=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 36 nM.	Exemplo 1

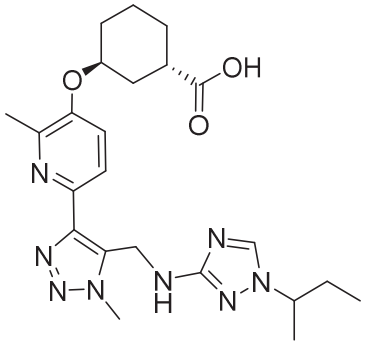
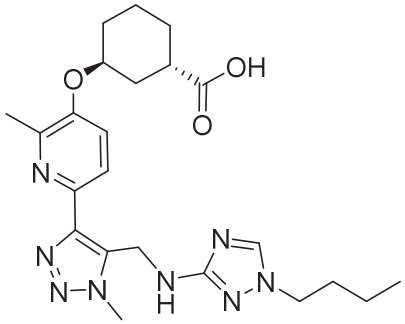
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
139	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-isopropiloxazol-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 455,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,70 - 2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,04 - 1,40 (m, 8H), 1,03 (br d, *J*=6,7 Hz, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 38 nM.	Exemplo 1
140	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(ciclopropil-metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)óxi) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 468,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1H), 7,82 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,45 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,78 - 4,72 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,84 - 3,72 (m, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,04 - 1,38 (m, 8H), 1,20 - 1,09 (m, 1H), 0,52 - 0,45 (m, 2H), 0,32 - 0,25 (m, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 57 nM.	Exemplo 135

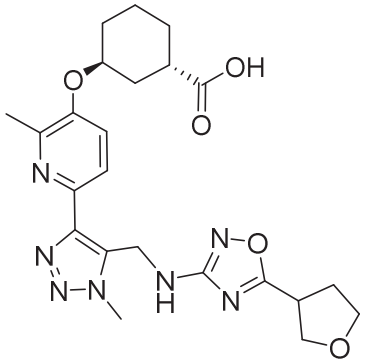
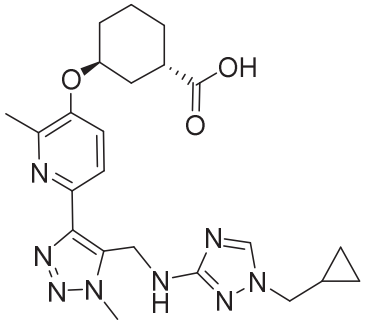
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
141	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-Butil-1H-1,2,4-triazol-3-il)ilóxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 470,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (br s, 1H), 7,93 - 7,78 (m, 1H), 7,48 (br d, *J*=7,6 Hz, 1H), 5,90 (br s, 2H), 4,81 - 4,73 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,99 (br t, *J*=6,9 Hz, 2H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,33 (br s, 3H), 2,06 - 1,42 (m, 8H), 1,30 - 1,13 (m,4H), 0,86 (br t, *J*=7,2 Hz, 3H); hLPA$_1$ IC_{50} = 71 nM.	Exemplo 135
142	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(sec-butil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)ilóxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico (mistura de diastereômeros em CH_3)	LCMS, $[M+H]^+$ = 470,5; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,82 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,45 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,05 - 1,42 (m, 10H), 1,27 (br d, *J*=6,4 Hz, 3H), 0,63 (br t, *J*=7,2 Hz, 3H); hLPA$_1$ IC_{50} = 509 nM.	Exemplo 135

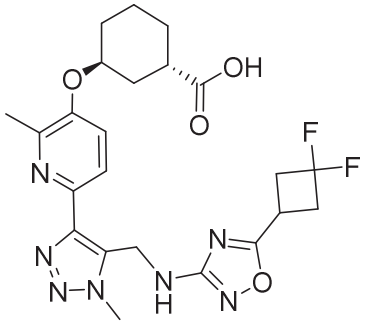
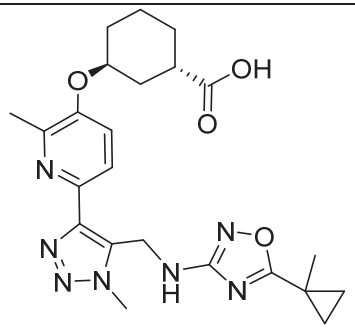
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
143	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(ciclopropil metil)-2H-tetrazol-5-il)óxi) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 469,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,07 (d, *J*=1,2 Hz, 2H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,39 (d, *J*=7,6 Hz, 2H), 4,16 (s, 3H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,99 - 1,46 (m, 8H), 1,35 - 1,24 (m, 1H), 0,60 - 0,53 (m, 2H), 0,44 - 0,38 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 24 nM.	Exemplo 136
144	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-isobutil-1H-tetrazol-5-il)ilóxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 471,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,76 - 4,70 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,81 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,98 - 1,38 (m, 9H), 0,66 (dd, *J*=6,7, 2,7 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 94 nM.	Exemplo 136

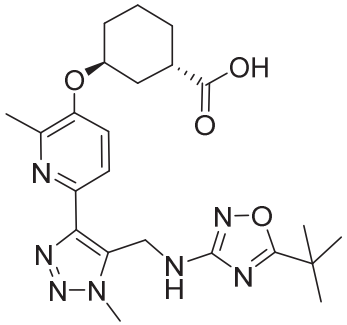
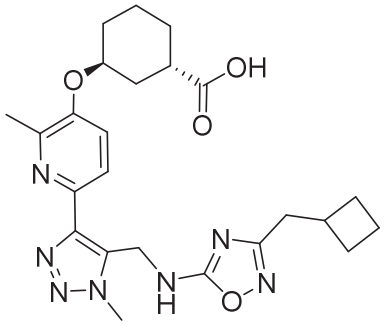
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
145	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(isopro-poximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 486,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,86 - 4,76 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,69 (quin, J=6,1 Hz, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,93 - 1,75 (m, 3H), 1,71 - 1,44 (m, 4H), 1,11 (d, J=6,1 Hz, 6H). 29 de 31 prótons encontrados; $hLPA_1$ IC_{50} = 31 nM.	Exemplo 42
146	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-metóxi- propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 486,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,25 (t, J=5,8 Hz, 1H), 4,85 - 4,75 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,75 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 5H), 1,71 - 1,44 (m, 4H). 28 de 31 prótons encontrados; $hLPA_1$ IC_{50} = 103 nM.	Exemplo 42

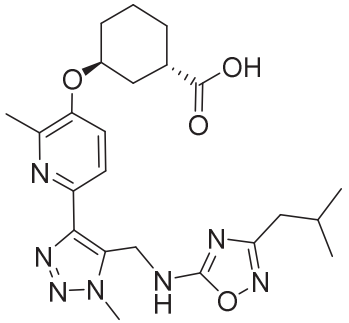
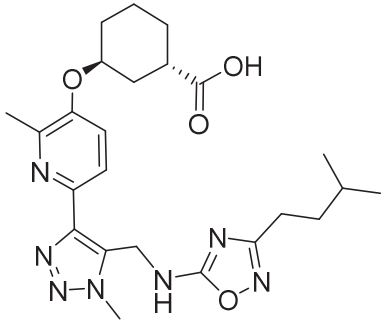
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
147	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(etóxi-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il) óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 472,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,88 - 4,75 (m, 3H), 4,58 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,54 (q, J=7,1 Hz, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,70 - 1,45 (m, 4H), 1,13 (t, J=7,0 Hz, 3H). 27 de 29 prótons encontrados; $hLPA_1$ IC_{50} = 45 nM.	Exemplo 42
148	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-flúor-ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 486,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,44 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,83 - 4,64 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,69 - 2,55 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 2,08 - 1,44 (m, 10H); 27 de 28 prótons encontrados; $hLPA_1$ IC_{50} = 19 nM.	Exemplo 42

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
149	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(sec-butil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA (mistura diastereomérica)	LCMS, $[M+H]^+$ = 469,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1H), 7,87 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,55 (br d, J=8,9 Hz, 1H), 4,84 - 4,77 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,13 - 4,05 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,72 - 1,45 (m, 6H), 1,30 (br d, J=6,7 Hz, 3H), 0,64 (br t, J=7,2 Hz, 3H); 30 de 32 prótons encontrados; $hLPA_1$ IC_{50} = 221 nM.	Exemplo 42
150	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-Butil-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 469,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,85 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,50 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 4,80 - 4,75 (m, 1H), 4,66 - 4,60 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 3H), 1,69 - 1,44 (m, 4H), 1,30 - 1,20 (m, 2H), 1,20 - 1,04 (m, 2H), 0,83 (br t, J=7,2 Hz, 3H). 30 de 32 prótons encontrados; $hLPA_1$ IC_{50} = 68,2 nM.	Exemplo 42

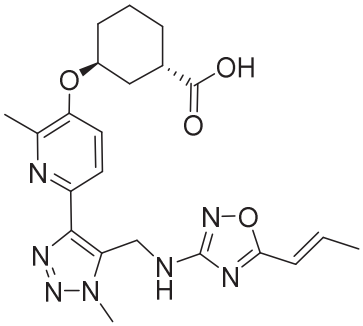
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
151	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-(tetra-hidrofuran-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA (mistura diastereomérica)	LCMS, $[M+H]^+$ = 484,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 3H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 2,13 - 1,98 (m, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 3H), 1,70 - 1,46 (m, 4H). 27 de 29 prótons encontrados; $hLPA_1$ IC_{50} = 114 nM.	Exemplo 42
152	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 467,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,86 - 4,81 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,80 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,93 - 1,76 (m, 3H), 1,72 - 1,46 (m, 4H), 1,23 - 1,12 (m, 1H), 0,55 - 0,48 (m, 2H), 0,35 - 0,28 (m, 2H). 25 de 30 prótons encontrados; $hLPA_1$ IC_{50} = 179 nM.	Exemplo 42

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
153	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3,3-difluor ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 504,5; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,50 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 4,87 - 4,73 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,65 - 3,52 (m, 1H), 3,14 - 3,01 (m, 2H), 2,96 - 2,79 (m, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,68 - 1,45 (m, 4H). 25 de 27 prótons encontrados; $hLPA_1$ IC_{50} = 46,1 nM.	Exemplo 42
154	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-(1-metil-ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 468; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,49 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 4,82 - 4,69 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,91 - 1,73 (m, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,20 - 1,12 (m, 2H), 1,01 - 0,92 (m, 2H). 27 de 29 prótons encontrados; $hLPA_1$ IC_{50} = 441 nM.	Exemplo 42

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
155	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 470,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,52 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 4,84 - 4,70 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,72 (m, 3H), 1,69 - 1,43 (m, 4H), 1,27 (s, 9H). 29 de 31 prótons encontrados; $hLPA_1$ IC_{50} = 85 nM.	Exemplo 42
156	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-(ciclobutyl metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M-H]^-$ = 480,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 - 8,47 (m, 1H), 7,84 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,48 (br d, J=8,9 Hz, 1H), 4,99 (br d, J=4,6 Hz, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,06 - 1,92 (m, 4H), 1,90 - 1,72 (m, 5H), 1,71 - 1,44 (m, 6H). 28 de 31 prótons encontrados; $hLPA_1$ IC_{50} = 29 nM.	Exemplo 43

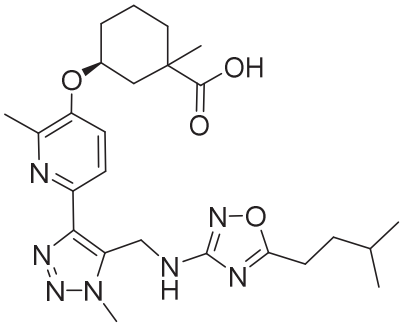
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
157	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-isobutil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 470,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (t, J=5,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,08 - 4,98 (m, 2H), 4,82 - 4,76 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,07 - 1,91 (m, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,70 - 1,45 (m, 4H), 0,90 (d, J=6,6 Hz, 6H). 30 de 31 prótons encontrados; $hLPA_1$ IC_{50} = 53 nM.	Exemplo 43
158	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-Isopentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 484,3; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 2,12 - 2,06 (m, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), 1,74 - 1,50 (m, 4H), 0,92 (d, J=6,6 Hz, 6H). 31 de 33 prótons encontrados; $hLPA_1$ IC_{50} = 21 nM.	Exemplo 43

[00408] Exemplo 159. Ácido (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-((E)-prop-1-en-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA



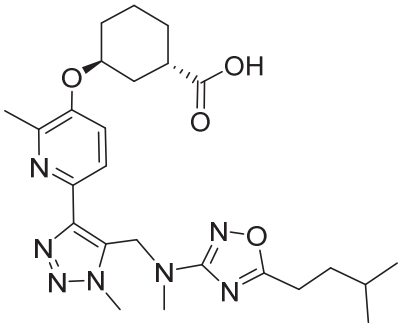
[00409] A uma solução do Exemplo 162 (43 mg, 0,089 mmol; preparada a partir de 5-(2-fluorpropil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina de acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 42) em THF (2 mL)/água (1 mL) foi adicionado LiOH aq. 2 M (0,23 mL, 0,46 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 18 h; o pH foi ajustado com HCl aq. 1N para ~4, A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 mL), secas ($MgSO_4$) e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (Coluna: Sunfire Prep C18 OBD 5u 30 x 100mm; Fase móvel A: MeCN 10% - H_2O 90% - TFA 0,1%; Fase móvel B: MeCN 90% - H_2O 10% - TFA 0,1%; Gradiente: B 20-100% durante 12 min; Fluxo: 40 mL/min) para dar o composto do título (5,5 mg, 8,8 %). LCMS, $[M+H]^+$ = 454,3. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,32 (dd, *J*=15,8, 1,8 Hz, 1H), 4,97 (br s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 6H), 1,86 - 1,65 (m, 4H).

Exemplo 160. Ácido (3S)-3-((6-(5-(((5-isopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)-1-metilciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA (mistura diastereomérica)

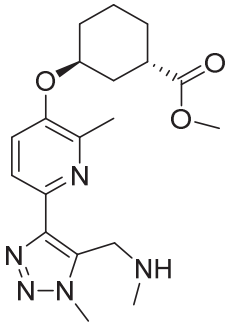


[00410] A uma solução a 0º C do Exemplo 69 (32 mg, 0,044 mmol) em THF (2 mL) foram adicionados iodometano (5,5 µL, 0,088 mmol) e NaHMDS (1M em THF, 0,13 mL, 0,132 mmol). A reação foi agitada a 0 °C por 2 h, então foi arrefecida com NH_4Cl aq. sat. e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em THF (2 mL)/água (1 mL) e LiOH aq. 2 M (0,098 mL, 0,195 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por RT por 18 h, depois do que MeOH (1 mL) e LiOH aq. 2 M (98 µL, 0,195 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada a 50 °C por 5 h, então foi esfriada para RT. O pH foi ajustado com HCl aq. 1N para pH 4; a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 mL), secas ($MgSO_4$) e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (Coluna: Sunfire Prep C18 OBD 5u 30 x 100mm; Fase móvel A: MeCN 10%- H_2O 90% - TFA 0,1%; Fase móvel B: MeCN 90% - H_2O 10% - TFA 0,1%; Gradiente: B 20-100% durante 12 min; Fluxo: 40 mL/min) para dar o composto do título (9 mg, 32%). LCMS, $[M+H]^+$ = 498,3. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,13 - 8,05 (m, 2H), 4,74 - 4,63 (m, 3H), 4,25 (s, 3H), 2,81 - 2,72 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,67 - 2,55 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,66 - 1,47 (m, 5H), 1,35 - 1,24 (m, 5H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 6H).

Exemplo 161. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-isopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA



161A. (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-((metilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



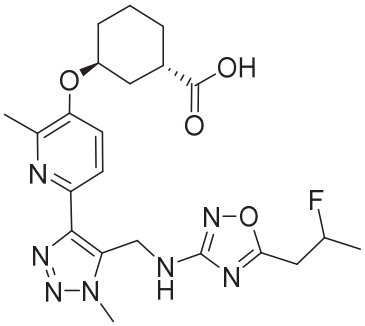
[00411] A uma solução de Intermediário 8 (325 mg, 0,91 mmol) em MeOH (3,6 mL) foi adicionado $MeNH_2$,HCl (92 mg, 1,36 mmol). A reação foi agitada por 20 min em RT, depois do que $NaBH_3CN$ (85 mg, 1,36 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em RT por 2 h, então foi dividida entre EtOAc e K_2HPO_4 aq.1,0 M. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O produto amarelo oleoso viscoso foi cromatografado (SiO_2; gradiente contínuo de a partir de MeOH/DCM 0-10%) para dar o composto do título (180 mg, 53%) como um óleo incolor, transparente. LCMS, $[M+H]^+$ = 374,2. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,5 Hz, 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).

Exemplo 161

[00412] Uma solução do Exemplo 161A (20 mg, 0,054 mmol), 3-cloro-5-Isopentil-1,2,4-oxadiazol (18,70 mg, 0,107 mmol) e iPr_2NEt

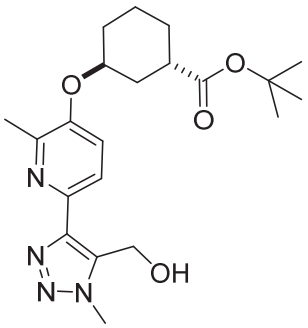
(0,028 mL, 0,161 mmol) em EtOH (1 mL) foi aquecida a 100 °C por 30 min em um reator de micro-ondas, então foi esfriada para RT. Mais 3-cloro-5-Isopentil-1,2,4-oxadiazol (18,7 mg, 0,107 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida a 100 °C por mais 2 h em um reator de micro-ondas, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em THF (2 mL)/água (1 mL) e LiOH aq. 2 M (0,135 mL, 0,270 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por RT por 18 h, então a 50 °C por 1 h, então foi esfriada para RT. O pH foi ajustado com HCl aq. 1N para ~4; A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas ($MgSO_4$) e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa: Coluna: Sunfire Prep C18 OBD 5u 30 x 100mm; Fase móvel A: MeCN 10% - H_2O 90% - TFA 0,1%; Fase móvel B: MeCN 90% - H_2O 10% - TFA 0,1%; Gradiente: B 20-100% durante 12 min; Fluxo: 40 mL/min. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga para dar o composto do título (7,5 mg, 18%). LCMS, $[M+H]^+$ = 498,4. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,04 - 7,97 (m, 2H), 5,05 - 4,96 (m, 3H), 4,19 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,87 - 2,77 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 3H), 1,88 - 1,57 (m, 7H), 0,96 (d, *J*=6,3 Hz, 6H).

Exemplo 162. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-Fluorpropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA (mistura diastereomérica)



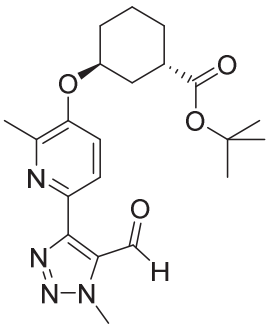
162A. (1S,3S)-3-((6-(5-(Hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-

metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de *terc*-butila



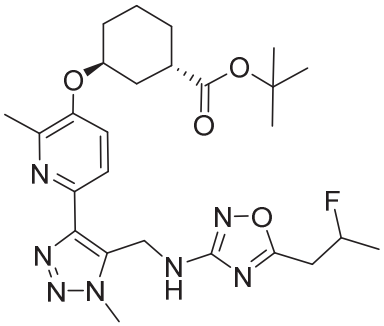
[00413] Uma mistura de Intermediário 12 (250 mg, 0,72 mmol) e (Z)-N,N'-di-isopropil carbamimidato de *terc*-butila (434 mg, 2,17 mmol) em t-BuOH/THF (5 mL cada) foi agitada em RT por 18 h. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (24 g SiO_2; gradiente contínuo de EtOAc de a partir de 0-100% em hexano) para dar o composto do título (210 mg, 72%) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 403,1.

162B. (1S,3S)-3-((6-(5-Formil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de *terc*-butila



[00414] À solução de 162A (0,21 g, 0,522 mmol) em DCM (2,6 mL) foram adicionados $NaHCO_3$ (219 mg, 2,61 mmol) e Periodinana Dess-Martin (0,266 g, 0,63 mmol). A reação foi agitada por RT por 1 h, então foi filtrada em Celite®; a torta de filtro foi lavada com EtOAc. Os filtrados combinados foram lavados com $NaHCO_3$ aq. sat., água e salmoura, secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 12 g; gradiente contínuo de EtOAc de a partir de 0-100% em Hexanos) para dar o composto do título (180 mg, 86 %) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 401,1.

162C. (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-Fluorpropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de *terc*-butila (mistura diastereomérica)



[00415] Um tubo selado contendo uma solução de 162B (30 mg, 0,075 mmol), 5-(2-flúor-propil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina (11 mg, 0,075 mmol, preparado a partir de 5-alil-1,2,4-oxadiazol-3-amina de acordo com o procedimento descrito para a síntese do 5-(3-flúor-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina) e HOAc (21 μL, 0,38 mmol) em MeOH (1,5 mL) foi agitada a 65 °C por 2 h. A reação foi esfriada para RT; $NaBH_3CN$ (9,4 mg, 0,15 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por RT por 2 h, então $NaHCO_3$ aq. sat. foi adicionado. A mistura foi extraída com EtO-Ac. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

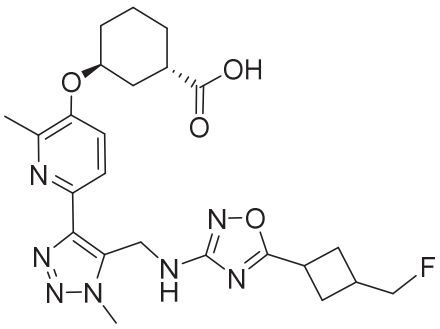
Exemplo 162

[00416] Uma solução de 162C em DCM (1 mL) e TFA (0,40 mL, 5,2 mmol) foi agitada em RT por 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado através de LC/MS preparativa (Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: uma permanência de 0 min em 15% B, 15-55% B durante 20 min, então uma permanência de 4 min em 100% B; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura da Coluna: 25 □) para dar o composto do título (2 mg, 4%). LCMS, $[M+H]^+$ = 474,2. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,49 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,14 - 4,95 (m, 1H), 4,81 - 4,75 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,19 - 3,04 (m, 2H),

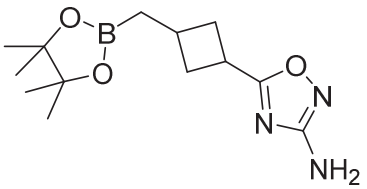
2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 4H), 1,41 - 1,31 (m, 3H).

Exemplo 163. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-(Fluormetil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA (diastereômero A)

Exemplo 164. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-(Fluormetil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA (diastereômero B)



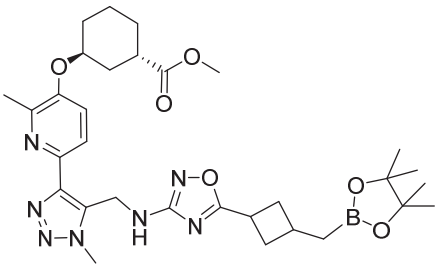
[00417] 163A. 5-(3-((4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina



[00418] Um frasco contendo dímero de cloro(1,5-ciclo-octadieno) irídio(I) (15 mg, 0,022 mmol) e 1,3-bis(difenilfosfino)propano (18 mg, 0,044 mmol) recebeu fluxo de Ar. DCM (5 mL), pinacol borano (1,0 mL, 7,34 mmol) e 5-(3-Metilenociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina (222 mg, 1,47 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em RT por 3 dias, então foi arrefecida com água; a mistura foi agitada por 30 min em RT até que evolução de gás parasse. A camada aquosa foi extraída com DCM (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2 12 g, gradiente contínuo de EtOAc

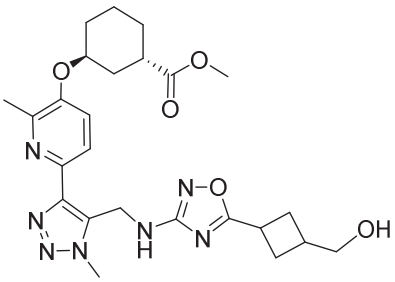
de a partir de 0-100% em Hexanos) para dar o composto do título (80 mg, 20%) como um sólido marrom. LCMS, $[M+H]^+$ = 280,0.

163B. (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-(3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboro- lan-2-il)metil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila (mistura diastereomérica)



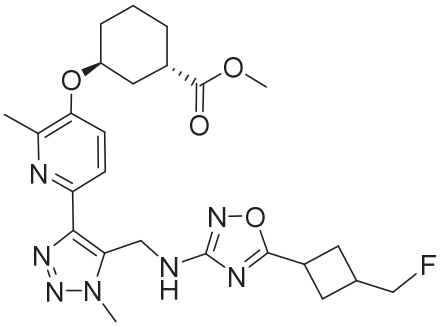
[00419] 163B (40 mg, 51%) foi preparado a partir de 163A de acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 42. LCMS, $[M+H]^+$ = 622,3.

163C. (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-(Hidroximetil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila (mistura diastereomérica)



[00420] A uma solução a 0º C de 163B (40 mg, 0,064 mmol) em THF (1 mL) foi adicionada uma solução de tetraidrato de perborato de sódio (39,6 mg, 0,257 mmol) em água (1 mL). A reação foi deixada aquecer para RT e agitada em RT por 18 h, então foi arrefecida com água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas ($MgSO_4$) e concentradas *in vacuo* para dar o composto do título (29 mg, 88%) como um sólido incolor. LCMS, $[M+H]^+$ = 512,5. Esse material foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

163D. (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-(Fluormetil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxilato de metila, sal de 2 TFA (mistura diastereomérica)



[00421] A uma solução a 0º C de 163C (29 mg, 0,057 mmol), DMAP (0,69 mg, 5,67 µmol) e TEA (17 µL, 0,125 mmol) em DCM (0,57 mL) foi adicionado cloreto de p-toluenossulfonila (13 mg, 0,068 mmol). Uma solução de reação foi deixada aquecer para RT e agitada em RT por 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em Bu_4NF (1,0 M em THF, 0,57 mL, 0,57 mmol). A reação foi agitada por RT por 3 dias, então foi e dividida entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (Coluna: Sunfire Prep C18 OBD 5u 30 x 100mm; Fase móvel A: MeCN 10% - H_2O 90% - TFA 0,1%; Fase móvel B: MeCN 90% - H_2O 10% - TFA 0,1%; Gradiente: B 20-100% durante 12 min; Fluxo: 40 mL/min.) para dar o composto do título (18 mg, 43%) como um sólido incolor. LCMS, $[M+H]^+$ = 514,2.

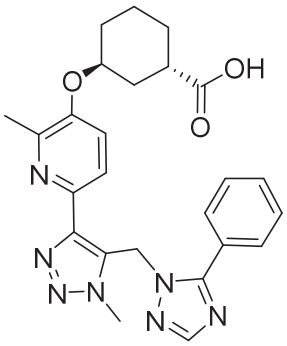
Exemplos 163 e 164

[00422] Os 163 e 164 foram preparados a partir do Intermediário 163D de acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 41. A mistura diastereomérica (12 mg) foi separada através de cromatografia preparativa: Coluna: Chiral AD 25 X 3 cm ID, 5µm; Taxa de fluxo: 85,0 mL/min; Fase Móvel: 65/35 CO_2/MeOH com DEA 0,1%; Comprimento de onda do detector: 256 nm; Injeção: injeção de 1000 uL de amostra de 12 mg em 12 mL para dar dois diastereômeros.

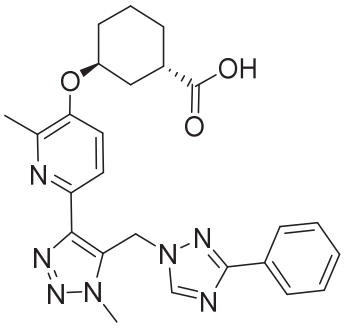
[00423] Exemplo 163. Primeiro isômero de eluição (diastereômero A): (3,1 mg, 18%). LCMS, $[M+H]^+$ = 500,3. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,15 (br t, *J*=5,8 Hz, 1H), 4,84 - 4,72 (m, 3H), 4,42 - 4,28 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,66 - 3,46 (m, 1H), 2,77 - 2,63 (m, 2H), 2,48 - 2,32 (m, 5H), 2,15 - 1,98 (m, 3H), 1,93 - 1,77 (m, 3H), 1,70 - 1,48 (m, 4H).

[00424] Exemplo 164. Segundo isômero de eluição (diastereômero B): (2,3 mg, 13%). LCMS, $[M+H]^+$ = 500,2. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,18 (br t, *J*=5,7 Hz, 1H), 4,84 - 4,75 (m, 3H), 4,56 - 4,43 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,69 - 3,59 (m, 1H), 2,78 - 2,63 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,42 - 2,22 (m, 4H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,94 - 1,76 (m, 3H), 1,73 - 1,49 (m, 4H).

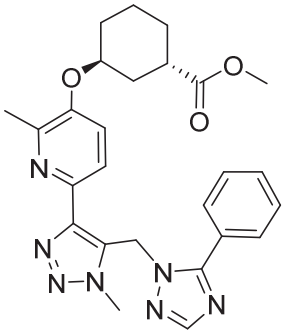
[00425] Exemplo 207. Ácido (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-((5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA



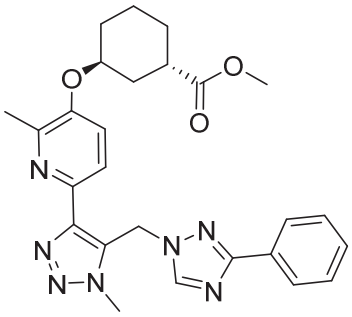
[00426] Exemplo 208. Ácido (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-((3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA



207A e 208A



207A



208A

[00427] A uma solução de 3-fenil-1H-1,2,4-triazol (27 mg, 0,18 mmol) em THF (1,40 mL) foi adicionado NaHMDS 1,0 M em THF (142 μL; 0,14 mmol). A reação foi agitada por RT por 1 h, depois do que Intermediário 5 (60 mg, 0,14 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por RT por 1 h (se tornou uma suspensão), então foi arrefecida com NH_4Cl aq. sat. A mistura foi dividida entre EtOAc e água; a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O resíduo incolor transparente foi purificado através de cromatografia de fase reversa (coluna Sunfire, 5μ C18 OBD 30x100 mm; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo=40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 3B 0% a B 100% durante 10 min +5 min de tempo de permanência em B 100%, onde A=90:10:0,1 H_2O:MeOH:TFA e B=90:10:0,1 MeOH:H_2O:TFA). O primeiro regioisômero de eluição foi 207A, 2 TFA (11,4 mg, 11%, resíduo incolor, transparente). O segundo regioisômero de eluição foi 208A, 2 TFA (43 mg, 43%, resíduo incolor, transparente).

Exemplo 207

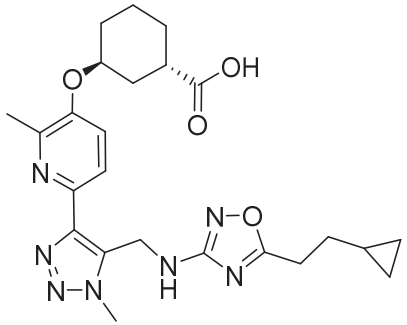
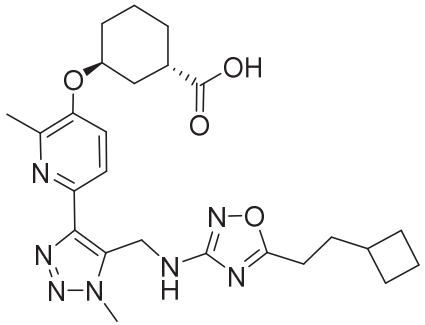
[00428] Uma solução de 207A (11,4 mg, 0,016 mmol) em THF (0,10 mL) e LiOH aq. 0,1 M (80 μL, 0,080 mmol) foi agitada em RT por 16 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em 1:1 MeCN/água e acidificado com TFA. Purificação através de cromatografia de fase reversa (coluna Sunfire, 5μ C18 OBD 30x100 mm; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo=40 mL/min; gradiente contínuo de a

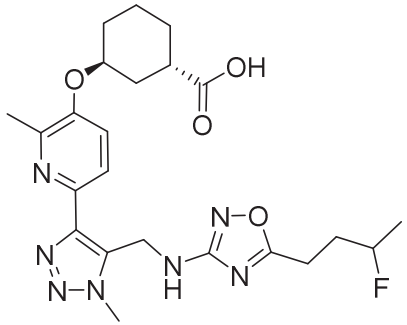
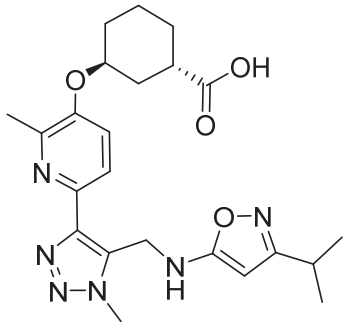
partir de 1B 0% a B 100% durante 10 min +2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A=90:10:0,1 H_2O:MeCN:TFA e B=90:10:0,1 MeCN:H_2O:TFA) deu o composto do título (1,5 mg, 13%) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 474,2. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 6,21 - 6,09 (m, 2H), 4,78 - 4,71 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,94 - 2,77 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14 - 1,61 (m, 8H). 26 de 27 prótons encontrados, sem o próton de ácido carboxílico. $hLPA_1$ IC_{50} = 213 nM.

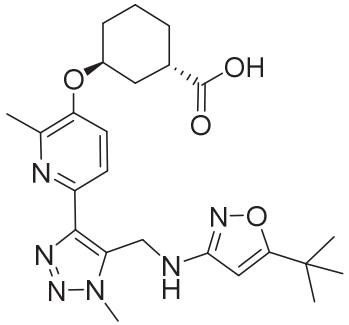
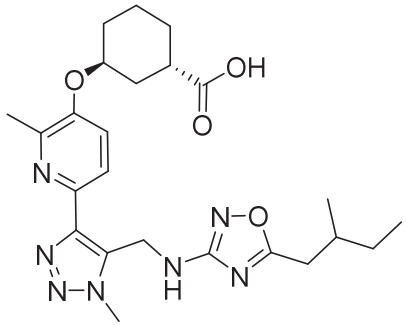
Exemplo 208

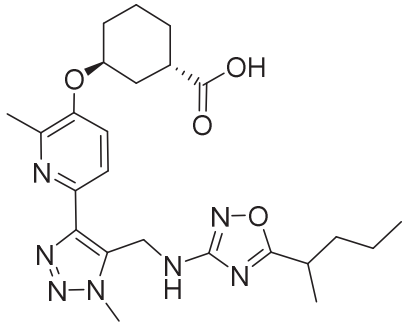
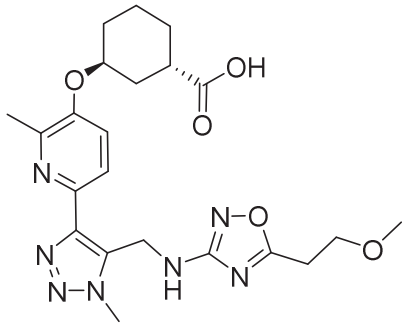
[00429] Uma solução de 208A (43,4 mg, 0,061 mmol) em THF (0,40 mL) e 1,0 M LiOH (0,20 mL, 0,20 mmol) foi agitada em RT por 16 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em 1:1 MeCN/água e acidificado com TFA. Purificação através de cromatografia de fase reversa (coluna Sunfire, 5µ C18 OBD 30x100 mm; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo=40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 1B 0% a B 100% durante 10 min +2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A=90:10:0,1 H_2O:MeCN:TFA e B=90:10:0,1 MeCN:H_2O:TFA) deu o composto do título (24,2 mg, 57%) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 474,2. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,89 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 3H), 6,13 - 6,01 (m, 2H), 4,82 - 4,77 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,71 - 1,46 (m, 4H). 26 de 27 prótons encontrados, sem o próton de ácido carboxílico. $hLPA_1$ IC_{50} = 370 nM.

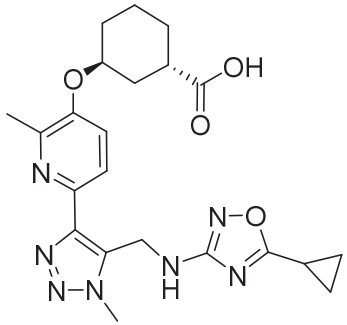
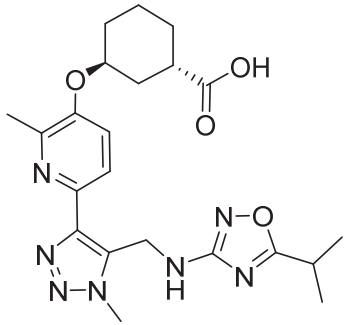
[00430] Os Exemplos na tabela que segue foram sintetizados de acordo com os procedimentos descritos para a preparação dos Exemplos como indicado.

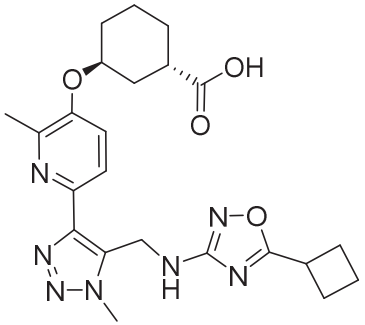
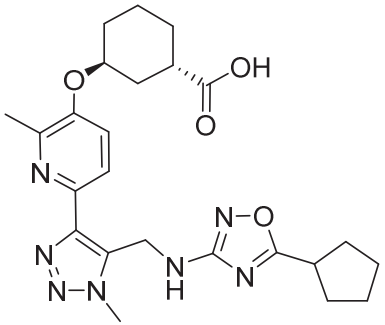
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
165	 ácido (1S,3S)-3-({6-[5-({[5-(2-Ciclo-propiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]amino}metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metilpiridin-3-il} óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 482,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,52 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,77 (br t, J=7,3 Hz, 2H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,45 (m, 6H), 0,73 - 0,63 (m, 1H), 0,39 - 0,31 (m, 2H), 0,04 - -0,04 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 6 nM.	Exemplo 72
166	 ácido (1S,3S)-3-({6-[5-({[5-(2-Ciclobutiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]amino}metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metilpiridin-3-il} óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 496,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,80 - 4,73 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,69 - 2,57 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 - 2,19 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 3H), 1,89 - 1,70 (m, 7H), 1,70 - 1,49 (m, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 5 nM.	Exemplo 72

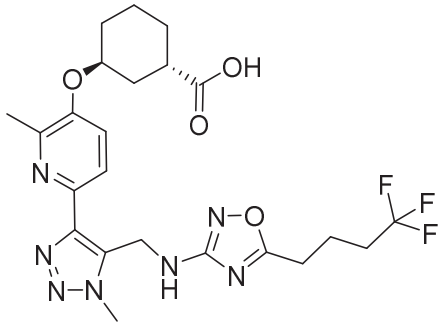
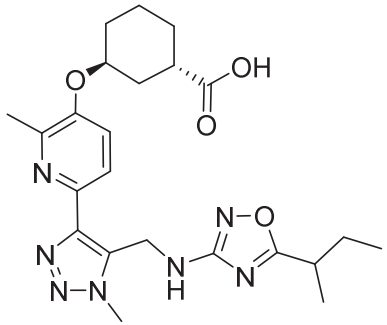
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
167	 ácido (1S,3S)-3-({6-[5-({[5-(3-flúor-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]amino} metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metilpiridin-3-il}óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA (mistura diastereomérica)	LCMS, $[M + H]^+$ = 488,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,47 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 4,80 - 4,58 (m, 4H), 3,91 (br s, 3H), 2,78 (br t, J=7,3 Hz, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04 - 1,71 (m, 6H), 1,64 - 1,40 (m, 4H), 1,28 - 1,17 (m, 3H); hLPA$_1$ IC_{50} = 16 nM.	Exemplo 71
168	 ácido (1S,3S)-3-({2-Metil-6-[1-metil-5-({[3-(propan-2-il)-1,2-oxazol-5-il]amino}metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-3-il}óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 455; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,80 - 4,74 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,74 - 2,60 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 1,02 (d, J=6,9 Hz, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 84 nM.	Exemplo 42

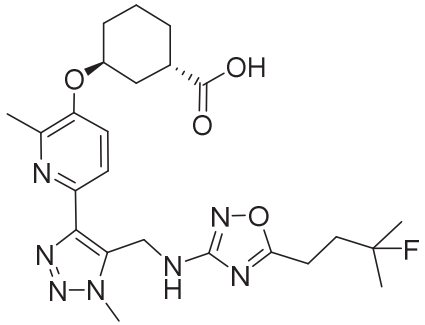
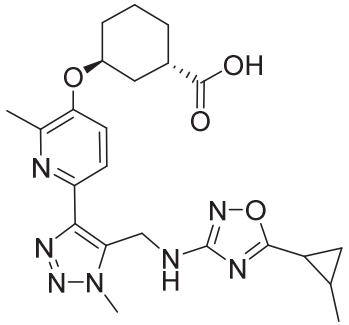
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
169	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[(5-terc-Butil-1,2-oxazol-3-il)amino]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi}ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 469,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,49 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 6,42 (br t, J=5,9 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,81 - 4,68 (m, 3H), 4,12 (s, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 3H), 1,73 - 1,48 (m, 4H), 1,19 (s, 9H); $hLPA_1$ IC_{50} = 63 nM.	Exemplo 42
170	 ácido (1S,3S)-3-({2-Metil-6-[1-metil-5-({[5-(2-metilbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]amino}metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-3-il}óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA (mistura diastereomérica)	LCMS, $[M + H]^+$ = 484,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,72 - 2,60 (m, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 4H), 1,68 - 1,45 (m, 4H), 1,34 - 1,28 (m, 1H), 1,21 - 1,15 (m, 1H), 0,88 - 0,82 (m, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 18 nM.	Exemplo 203

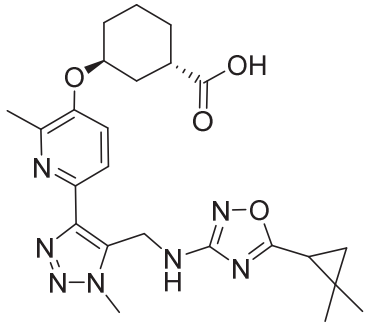
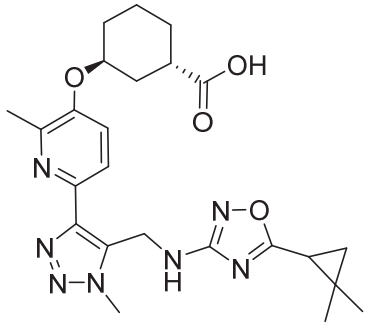
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
171	 ácido (1S,3S)-3-({2-Metil-6-[1-metil-5-({[5-(pentan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]amino}metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-3-il}óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA (mistura diastereomérica)	LCMS, $[M + H]^+$ = 484,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,80 - 4,75 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,97 - 2,92 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,45 (m, 6H), 1,28 - 1,15 (m, 5H), 0,83 (t, J=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 12 nM.	Exemplo 203
172	 ácido (1S,3S)-3-({6-[5-({[5-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]amino} metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metilpiridin-3-il}óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 472,3; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,00 - 4,94 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,74 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,01 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 3H), 1,87 - 1,64 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 120 nM.	Exemplo 203

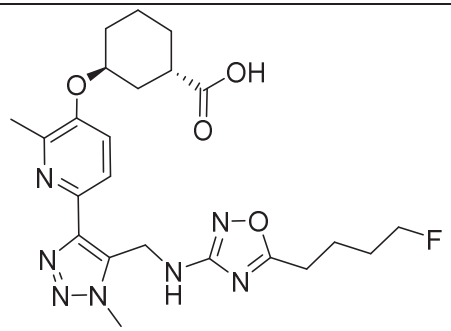
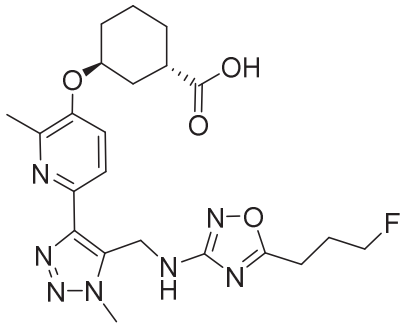
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
173	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 453,9; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,64 (br t, *J*=10,2 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,93 - 1,75 (m, 3H), 1,70 - 1,45 (m, 4H), 1,16 - 1,09 (m, 2H), 1,00 - 0,92 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 266 nM.	Exemplo 69
174	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 456,0; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,50 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,82 - 4,75 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,10 - 3,01 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 1,23 (d, *J*=7,0 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 223 nM.	Exemplo 69

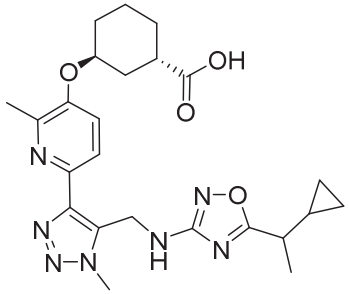
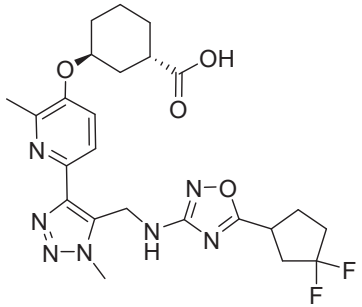
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
175	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 468,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,53 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,82 - 4,75 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,34 - 2,19 (m, 4H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,93 - 1,75 (m, 4H), 1,70 - 1,45 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 20,0 nM.	Exemplo 69
176	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 482,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,20 - 3,15 (m, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 3H), 1,88 - 1,76 (m, 3H), 1,73 - 1,44 (m, 10H); $hLPA_1$ IC_{50} = 25,4 nM.	Exemplo 69

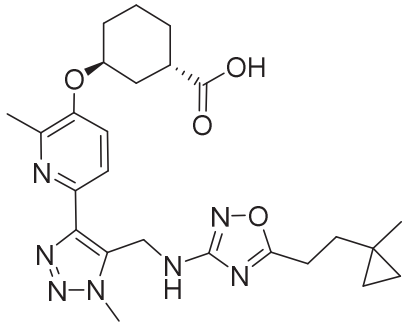
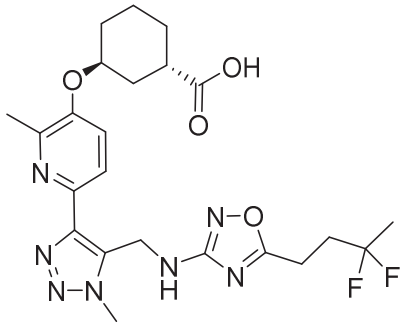
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
177	 ácido (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-(4,4,4-trifluorbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 524,2; ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,13 - 8,00 (m, 2H), 5,05 - 4,96 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,91 - 2,81 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,40 - 2,21 (m, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 5H), 1,87 - 1,67 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 9,1 nM.	Exemplo 72
178	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(sec-Butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA (mistura diastereomérica)	LCMS, $[M+H]^+$ = 470,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,78 (br s, 3H), 4,11 (s, 3H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 3H), 1,72 - 1,47 (m, 6H), 1,21 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 0,87 - 0,79 (m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 27,4 nM.	Exemplo 69

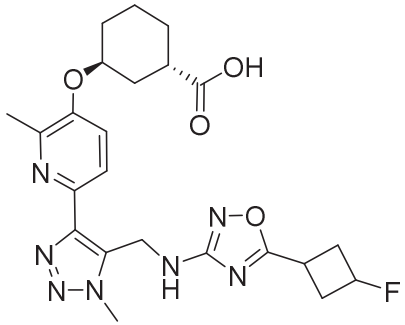
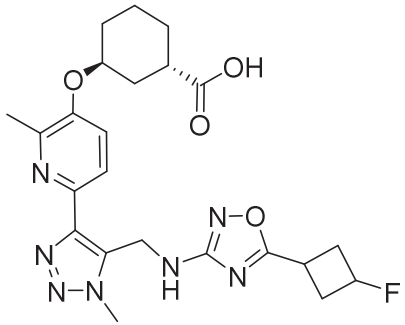
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
179	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-flúor-3-metilbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 502,3; ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 5,01 - 4,95 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,92 - 2,81 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,17 - 1,95 (m, 6H), 1,86 - 1,66 (m, 4H), 1,37 (d, *J*=21,2 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 43,5 nM.	Exemplo 200
180	 ácido (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-(2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA (mistura diastereomérica)	LCMS, $[M+H]^+$ = 468,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,49 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 4,80 - 4,72 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,02 (br d, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 4H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 1,40 - 1,32 (m, 1H), 1,11 (br d, *J*=5,8 Hz, 4H), 1,02 - 0,94 (m, 1H); $hLPA_1$ IC_{50} = 42,1 nM.	Exemplo 72

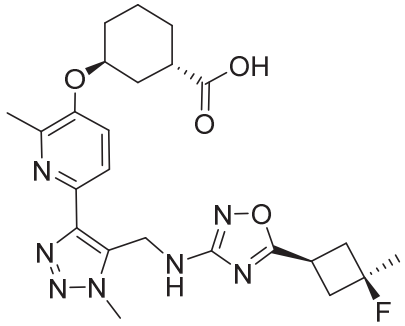
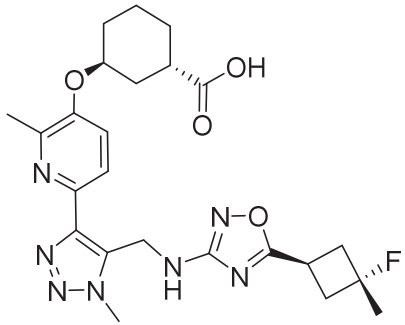
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
181	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2,2-Dimetilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA, 1º isômero de eluição	LCMS, $[M+H]^+$ = 482,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 4,79 - 4,74 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 3H), 1,68 - 1,43 (m, 4H), 1,17 (s, 3H), 1,11 (br dd, *J*=8,1, 4,4 Hz, 1H), 1,06 - 0,97 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 24,1 nM.	Exemplo 72
182	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2,2-Dimetilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA, 2o	LCMS, $[M+H]^+$ = 482,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,83 - 4,72 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,95 (br dd, *J*=8,4, 5,7 Hz, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,71 - 1,49 (m, 4H), 1,19 (s, 3H), 1,17 - 1,09 (m, 1H), 1,09 - 1,01 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 17 nM.	Exemplo 72

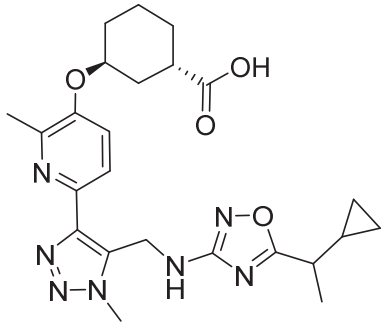
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
	isômero de eluição		
183	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(4-Fluorbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 488,3; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,02 - 4,96 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,45 (td, *J*=47,3, 5,7 Hz, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,87 - 2,79 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 3H), 1,91 - 1,66 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 32 nM.	Exemplo 163
184	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-Fluorpropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 474,2; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 - 8,06 (m, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 5,02 - 4,96 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,50 (td, *J*=47,1, 5,7 Hz, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,92 - 2,80 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,21 - 1,93 (m, 6H), 1,88 - 1,66 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 74 nM.	Exemplo 163

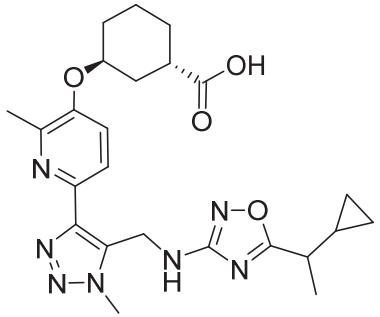
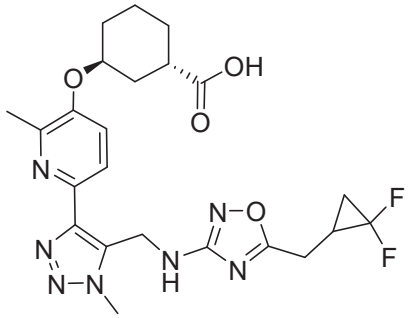
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
185	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-Ciclopropiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA, (mistura de diastereômero)	LCMS, $[M+H]^+$ = 482,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 2,65 (br t, *J*=10,3 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,47 (m, 4H), 1,28 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,95 (dt, *J*=8,5, 4,4 Hz, 1H), 0,55 - 0,40 (m, 2H), 0,24 (ddt, *J*=13,6, 9,2, 4,4 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 24 nM.	Exemplo 203
186	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3,3-Difluorciclopentil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA (mistura diastereomérica)	LCMS, $[M+H]^+$ = 518,2; ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,84 (br d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,96 - 4,91 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,55 (quin, *J*=8,3 Hz, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,66 - 2,51 (m, 1H), 2,42 (qd, *J*=15,2, 8,1 Hz, 1H), 2,33 - 1,93 (m, 8H), 1,86 - 1,64 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 79 nM.	Exemplo 203

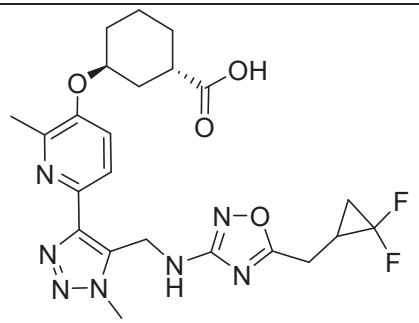
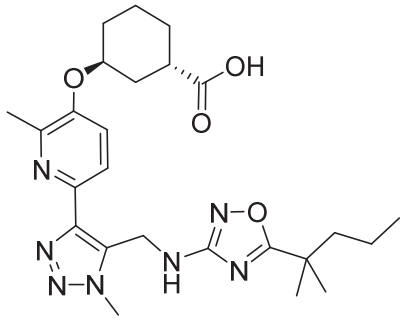
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
187	 ácido (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-(2-(1-metilciclo-propil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 496,0; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,50 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,82 - 4,71 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,79 - 2,70 (m, 2H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 3H), 1,67 - 1,43 (m, 6H), 0,97 (s, 3H), 0,24 - 0,14 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 31 nM.	Exemplo 203
188	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3,3-Difluorbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il) óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 506,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,76 (br s, 3H), 4,08 (s, 3H), 2,87 (br t, *J*=7,8 Hz, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (tt, *J*=16,1, 7,9 Hz, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,67 - 1,42 (m, 7H); $hLPA_1$ IC_{50} = 42 nM.	Exemplo 203

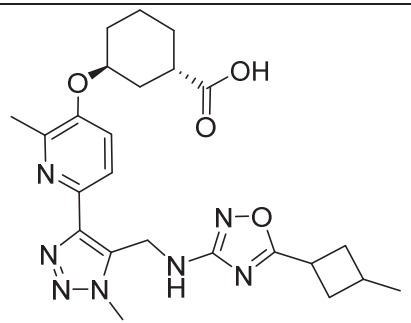
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
189	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-Fluorciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA, 1º isômero de eluição	LCMS, $[M+H]^+$ = 486,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,15 - 4,96 (m, 1H), 4,82 - 4,75 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,15 (quin, *J*=8,5 Hz, 1H), 2,76 (br s, 2H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,45 - 2,33 (m, 5H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,44 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 74 nM.	Exemplo 203
190	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-Fluorciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, 2 TFA, 2º isômero de eluição	LCMS, $[M+H]^+$ = 486,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,50 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,33 - 5,11 (m, 1H), 4,81 - 4,76 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 2,02 (br d, *J*=12,8 Hz, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 3H), 1,70 - 1,43 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 55 nM.	Exemplo 203

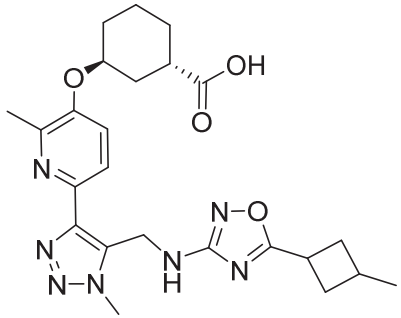
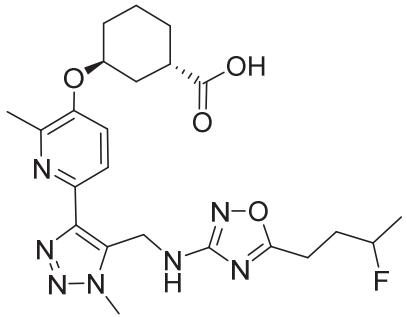
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
191	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-((1S,3R)-3-flúor-3-Metilciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 500,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,30 (br t, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,83 - 4,76 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,93 (q, *J*=7,3 Hz, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,56 - 2,52 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,68 - 1,39 (m, 7H); $hLPA_1$ IC_{50} = 112 nM.	Exemplo 42
192	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-((1R,3S)-3-flúor-3-Metilciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 500,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,51 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 4,83 - 4,75 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 2,78 - 2,59 (m, 3H), 2,46 - 2,36 (m, 5H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,36 (m, 7H); $hLPA_1$ IC_{50} = 52 nM.	Exemplo 42

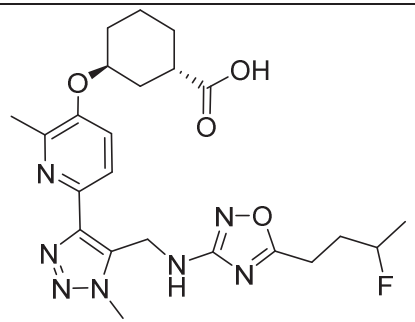
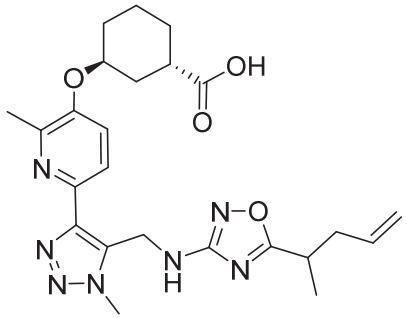
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
193	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-ciclopropil etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA, 1º isômero de eluição (cromatografia preparativa quiral: Coluna: OX 25 X 2 cm ID, 5µm; Taxa de fluxo: 50,0 mL/min; Fase Móvel: 85/15 CO_2/MeOH; Detector Comprimento de onda: 278 nm; Injeção: 1 mL injeção de amostra de 60 mg em 20 mL MeOH)	LCMS, $[M+H]^+$ = 482,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,50 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,25 (br t, *J*=5,6 Hz, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 4H), 1,27 (br d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,96 - 0,90 (m, 1H), 0,52 - 0,42 (m, 2H), 0,27 - 0,19 (m, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 33 nM.	Exemplo 42

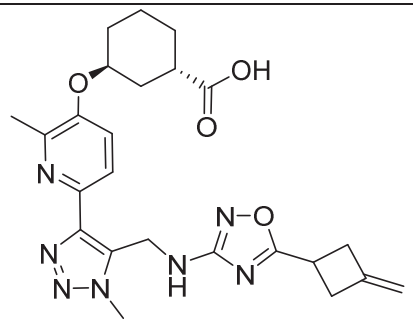
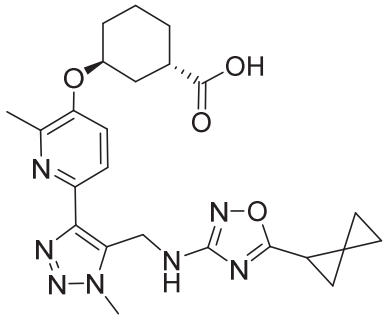
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
194	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-Ciclopropiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA, 2º isômero de eluição	LCMS, $[M+H]^+$ = 482,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,50 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,25 (br t, *J*=5,6 Hz, 1H), 4,81 - 4,73 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 3H), 1,67 - 1,46 (m, 4H), 1,27 (br d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,98 - 0,89 (m, 1H), 0,53 - 0,40 (m, 2H), 0,28 - 0,18 (m, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 25 nM.	Exemplo 42
195	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-((2,2-Difluorciclopropil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA, 1º isômero de eluição (cromatografia preparativa quiral: Colu-	LCMS, $[M+H]^+$ = 504,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,50 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,33 (br t, *J*=5,2 Hz, 1H), 4,81 - 4,72 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,00 - 2,86 (m, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,09 - 1,90 (m, 2H), 1,87 - 1,44 (m, 8H), 1,39 - 1,29 (m, 1H); hLPA$_1$ IC_{50} = 25 nM.	Exemplo 162

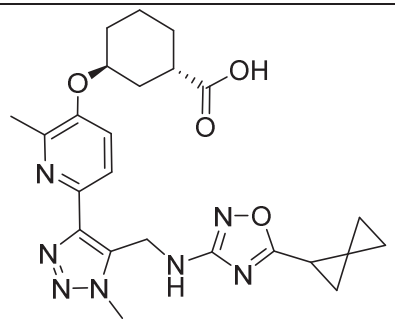
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
	na: Chiral AD, 30 x 250 mm. 5 mícrons; Taxa de fluxo: 100 mL/min; Fase Móvel: 83% CO_2/17% iPrOH w/0,1% DEA; Detector Comprimento de onda: 220 nm; Injeção: 750 µL 12,8 mg dissolvidos em 3 mL MeOH)		
196	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-((2,2-Difluorciclopropil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA, 2º isômero de eluição	LCMS, $[M+H]^+$ = 504,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,32 (br t, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,99 - 2,85 (m, 2H), 2,55 - 2,51 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,09 - 1,89 (m, 2H), 1,85 - 1,43 (m, 8H), 1,39 - 1,29 (m, 1H); $hLPA_1$ IC_{50} = 28 nM.	Exemplo 162
197		LCMS, $[M+H]^+$ = 498,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,79 - 4,73 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 3H), 1,68 - 1,43 (m, 6H), 1,23 (s, 6H), 1,12 - 1,04 (m, 2H), 0,79 (br t, *J*=7,2 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 42 nM.	Exemplo 203

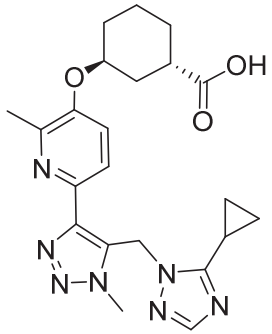
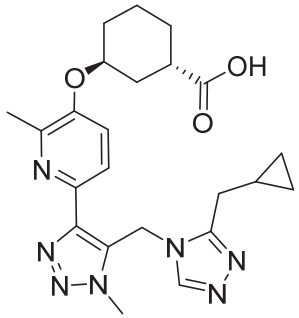
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
	ácido (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-(2-metilpentan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA		
198	 ácido (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-(3-Metilciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, 1º isômero para eluir (cromatografia preparativa quiral: Coluna: Chiral AD, 30 x 250 mm. 5 mícrons; Taxa de fluxo: 100 mL/min; Fase Móvel: 80% CO_2/ 20% IPA w/0,1%DEA; Detector Comprimento de onda: 220 nm; Injeção: 750 µL 20,3 mg dissolvidos em 3 mL MeOH)	LCMS, $[M+H]^+$ = 482,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 4,79 - 4,74 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 6H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 5H), 1,68 - 1,44 (m, 4H), 1,01 (br d, *J*=6,1 Hz, 3H), um próton de ciclobutano -CH- não visto devido à supressão de água; $hLPA_1$ IC_{50} = 28 nM.	Exemplo 42

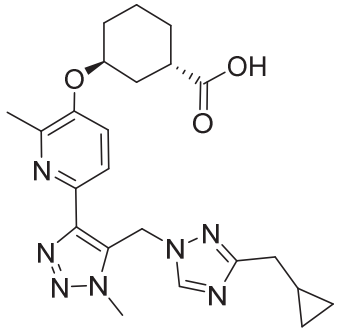
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
199	 ácido (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-(3-Metilciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, 2º isômero para eluir	LCMS, $[M+H]^+$ = 481,9; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,24 (br t, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,53 - 3,41 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,48 - 2,40 (m, 4H), 2,40 - 2,29 (m, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 3H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,43 (m, 4H), 1,11 (br d, *J*=6,7 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 33 nM.	Exemplo 42
200	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-Fluorbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA, 1º isômero de eluição (cromatografia preparativa quiral: Colu-	LCMS, $[M+H]^+$ = 488,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,50 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,26 (br t, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,81 - 4,63 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 2,86 - 2,77 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 - 1,73 (m, 6H), 1,68 - 1,45 (m, 4H), 1,32 - 1,22 (m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 31 nM.	Exemplo 191

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
	na: Chiral AD, 30 x 250 mm. 5 mícrons; Taxa de fluxo: 100 mL/min; Fase Móvel: 75% CO_2/ 25% IPA w/0,1%DEA; Detector Comprimento de onda: 220 nm; Injeção: 500 µL 21,3 mg dissolvidos em 3 mL MeOH)		
201	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(3-Fluorbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA, 2º isômero de eluição	LCMS, $[M+H]^+$ = 488,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,26 (br t, *J*=5,6 Hz, 1H), 4,84 - 4,61 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 2,86 - 2,73 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,08 - 1,74 (m, 6H), 1,69 - 1,44 (m, 4H), 1,32 - 1,21 (m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 32 nM.	Exemplo 191
202		LCMS, $[M+H]^+$ = 482,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 7,26 (br t, *J*=5,5 Hz, 1H), 5,75 - 5,66 (m, 1H), 5,07 - 4,99 (m, 2H), 4,83 - 4,76 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,11 - 3,03 (m, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 4H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 1,21 (d, *J*=7,0 Hz,	Exemplo 203

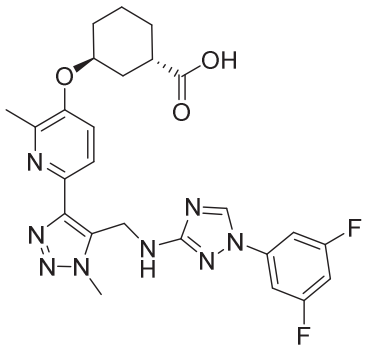
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
	ácido (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-(pent-4-en-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA (mistura diastereomérica)	3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 8,4 nM.	
203	 ácido (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-(3-Metilenociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 480,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,54 (br d, *J*=8,7 Hz, 1H), 4,87 - 4,73 (m, 5H), 4,11 (s, 3H), 3,13 - 3,01 (m, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (br s, 3H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 4H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 11,5 nM.	Exemplo 42
204		LCMS, $[M+H]^+$ = 480,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,19 (t, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,79 - 4,74 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,48 - 2,45 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,68 - 1,41 (m, 6H), 1,02 - 0,88 (m, 3H), 0,79 - 0,73 (m, 1H);	Exemplo 203

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
	ácido (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-(spiro[2,2]pentan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA, 1º isômero de eluição	$hLPA_1$ IC_{50} = 18,1 nM.	
205	 ácido (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((5-(espiro[2,2]pentan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA, 2º isômero de eluição	LCMS, $[M+H]^+$ = 480,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,19 (t, *J*=5,8 Hz, 1H), 4,79 - 4,74 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,48 - 2,45 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,40 (m, 6H), 1,03 - 0,88 (m, 3H), 0,79 - 0,74 (m, 1H); $hLPA_1$ IC_{50} = 24,0 nM.	Exemplo 203

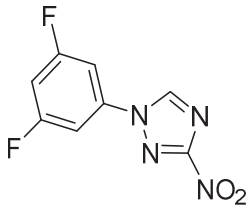
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
206	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 438,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,44 - 2,31 (m, 4H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,71 (m, 3H), 1,68 - 1,41 (m, 4H), 0,99 - 0,80 (m, 4H). 26 de 27 prótons encontrados; $hLPA_1$ IC_{50} = 1,090 nM.	Exemplos 207, 208
209	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(ciclopropil metil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 452,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,99 - 5,94 (m, 2H), 4,82 - 4,76 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,49 (d, J=6,9 Hz, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,71 - 1,45 (m, 4H), 1,05 - 0,94 (m, 1H), 0,44 - 0,37 (m, 2H), 0,17 - 0,10 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 2,080 nM.	Exemplos 207, 208

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
210	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 452,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,99 - 5,94 (m, 2H), 4,82 - 4,76 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,49 (d, J=6,9 Hz, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,71 - 1,45 (m, 4H), 1,05 - 0,94 (m, 1H), 0,44 - 0,37 (m, 2H), 0,17 - 0,10 (m, 2H). 25 de 29 prótons encontrados; hLPA$_1$ IC_{50} = 191 nM.	Exemplos 207, 208

Exemplo 211. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(3,5-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico

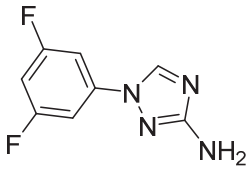


211A. 1-(3,5-Difluorfenil)-3-nitro-1H-1,2,4-triazol



[00431] Uma mistura de 3-nitro-1H-1,2,4-triazol (570 mg, 5,00 mmol), ácido (3,5-difluorfenil)borônico (789 mg, 5,00 mmol), $Cu(OAc)_2$ (1089 mg, 6,00 mmol), piridina (4,0 ml, 50,0 mmol) e peneiras moleculares de 4A (1 g) em DCM (5 mL) foi agitada sob ar em RT por 4 dias, então foi filtrada. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (5 mL) e lavado com HCl aq. 1N e água; a camada orgânica foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (12 g SiO_2; gradiente contínuo de a partir de 0% a 50% de EtOAc em hexano durante 10 min) para dar o composto do título (300 mg, 1,33 mmol, 26,5% de rendimento) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,01 (tt, *J*=8,5, 2,2 Hz, 1H); ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -104,41 (s, F).

211B. 1-(3,5-Difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

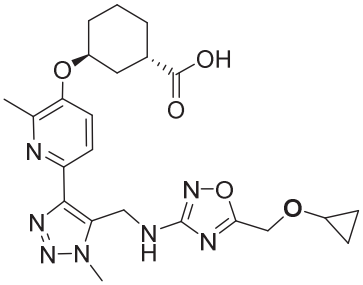


[00432] Uma mistura de Exemplo 211A (300 mg, 1,33 mmol) e Pd-C 10% (14 mg, 0,013 mmol) em MeOH (10 mL) foi agitada sob uma atmosfera de H_2 a 50 psi por 18 h, então foi filtrada e concentrada *in vacuo* para dar o composto do título (250 mg, 1,27 mmol, 96% de rendimento) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,42 (s, 1H), 7,44 - 7,22 (m, 2H), 6,90 (tt, *J*=9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,38 - 3,45 (m, 2H); ^{19}F RMN (377 MHz, CD_3CN) δ -109,53 (s, F); ESI-MS m/z 197,2 $[M+1]^+$.

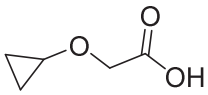
Exemplo 211

[00433] Uma mistura de Intermediário 2 (31 mg, 0,069 mmol), Exemplo 211B (27 mg, 0,137 mmol) e DIPEA (0,04 mL, 0,206 mmol) em DMF (1 mL) foi aquecida em um reator de micro-ondas a 150 °C por 15 min, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. Uma mistura do produto bruto com NaOH aq. 1N (0,3 mL) em THF (1 mL) e MeOH (0,5 mL) foi agitada em RT por 3 dias, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Sunfire C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de B 0% a B 100% durante 10 min + 2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A = 90:10:0,1 H_2O:MeCN:TFA e B = 90:10:0,1 MeCN:H_2O:TFA) para dar o composto do título (27 mg, 0,036 mmol, 51,7% de rendimento) como um óleo. LCMS, $[M + H]^+$ = 525,2; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 1H), 7,99 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J*=7,7, 2,2 Hz, 2H), 6,78 (tt, *J*=8,6, 2,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,30 (s, 3H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,17 - 1,60 (m, 8H); ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -106,31 (s, F); $hLPA_1$ IC_{50} = 45 nM.

Exemplo 212. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(ciclopropoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico

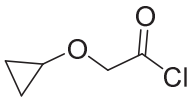


212A. Ácido 2-ciclopropoxiacético



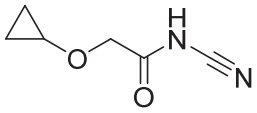
[00434] A uma solução a 0º C de ciclopropanol (1,10 mL, 17,3 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado NaH (1,44 g de uma dispersão a 60% em óleo,36,0 mmol). A reação foi agitada por 2 h em RT, depois do que $BrCH_2CO_2H$ (2,0 g, 14,4 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por RT por 20 h, depois do que um sólido branco foi formado. Água (30 mL) foi adicionada cuidadosamente e uma mistura foi agitada até que uma solução transparente foi obtida. A solução foi extraída comEt_2O (2X). A camada aquosa foi acidificada com HCl conc. (1,80 mL, 21,6 mmol) para pH = 1 e extraída com Et_2O (3X 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo* para dar o composto do título (1,30 g, 11,2 mmol, 78% de rendimento) como um líquido amarelo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,17 (s, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 0,72 - 0,67 (m, 2H), 0,58 - 0,51 (m, 2H).

212B. Cloreto de 2-ciclopropoxiacetila



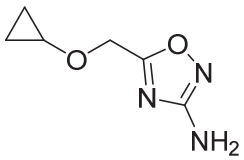
[00435] A uma solução de Exemplo 212A (1,30 g, 11,2 mmol) em DCM (5 mL) em RT foi adicionado DMF (43 μL, 0,56 mmol), seguido por 2,0 M cloreto de oxalila em DCM (5,6 mL, 11,2 mmol). A reação foi agitada por RT por 2 h para dar o composto do título em DCM, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

212C. N-Ciano-2-ciclopropoxiacetamida



[00436] A uma suspensão a 0º C de hidrogeno cianamida de sódio (2,85 g, 44,6 mmol) em THF (22,3 mL) foi adicionada em gotas a uma solução do Exemplo 212B (1,50 g, 11,2 mmol) em DCM (5 mL). A reação foi agitada em RT de um dia para o outro, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo amarelo sólido foi dissolvido em água (20 mL) e o pH da solução foi ajustado para ~6,5 com HC aq. 110%. A solução aq. foi extraída com EtOAc (2 X 20 mL). A camada aquosa foi acidificada para pH 1,5 com HCl aq. 100% e extraída com CH_2Cl_2 (3 X 10 mL). Os extratos de CH_2Cl_2 combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo* para dar o composto do título (0,32 g, 2,28 mmol, 20,5% de rendimento) como um óleo amarelo claro, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

212D. 5-(Ciclopropoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina



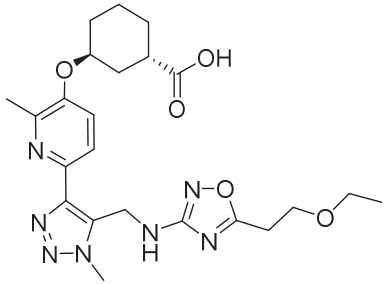
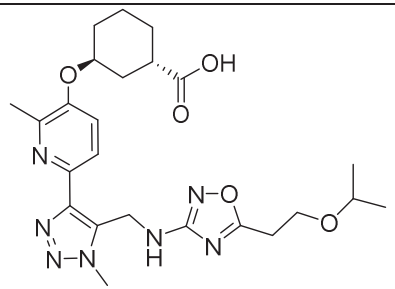
[00437] A uma solução do Exemplo 212C (320 mg, 2,283 mmol) em EtOH (10 mL) foram adicionados $NH_2OH.HCl$ (238 mg, 3,43 mmol) e piridina (0,74 mL, 9,13 mmol). A reação foi agitada por RT por 3 dias, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo amarelo sólido foi dissolvido em água (10 mL) e foi extraído com DCM (5 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo*. O óleo bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de 3B 0% a B 100% durante 10 min + 2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A = 90:10:0,1 H_2O:MeCN: TFA e B = 90:10:0,1 MeCN:H_2O:TFA) com composto do título (28 mg,

0,104 mmol, 4,56% de rendimento) como um sólido branco (Sal de TFA). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,64 (s, 4H), 3,55 (tt, *J*=5,9, 2,9 Hz, 1H), 0,76 - 0,67 (m, 2H), 0,60 - 0,48 (m, 2H); LCMS, $[M+H]^+$ = 156,1.

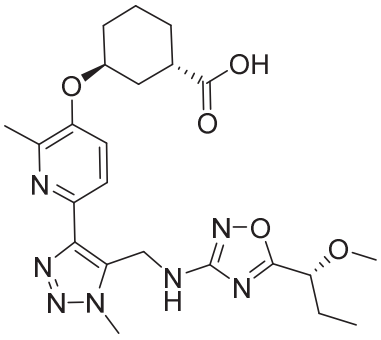
Exemplo 212

[00438] Uma solução de Intermediário 8 (30 mg, 0,084 mmol), Exemplo 212D (28 mg, 0,10 mmol) e AcOH (17 μL, 0,29 mmol) em MeOH (1 mL) foi agitada t 65°C por 2 h, então foi esfriada para RT, depois do que $NaBH_3CN$ (10,52 mg, 0,167 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por RT por 1 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi agitado com NaOH aq. 1N (0,2 mL) em THF (1 mL) em RT por 2 h, então foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Sunfire C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de B 0% a B 100% durante 10 min + 2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A = 90:10:0,1 H_2O:MeCN:TFA e B = 90:10:0,1 MeCN:H_2O:TFA) para dar o composto do título (31 mg, 0,043 mmol, 51,5% de rendimento) como um óleo transparente. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,82 (br d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,52 (tt, *J*=6,0, 2,8 Hz, 1H), 2,90 (br s, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,20 - 1,64 (m, 8H), 0,72 - 0,65 (m, 2H), 0,58 - 0,52 (m, 2H); LCMS, $[M + H]^+$ = 483,3; $hLPA_1$ IC_{50} = 34 nM.

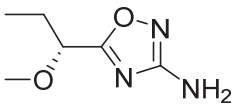
[00439] Os Exemplos que seguem foram preparados de acordo com os procedimentos anteriormente descritos para a síntese do Exemplo 212.

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
213	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-etóxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 486,2; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (br d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,77 (br d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,81 (t, *J*=6,5 Hz, 2H), 3,53 (q, *J*=6,9 Hz, 2H), 3,03 (t, *J*=6,5 Hz, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,18 - 1,64 (m, 9H), 1,19 (t, *J*=6,9 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 98 nM.
214	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-isopro-poxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 500,2; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,81 (t, *J*=6,5 Hz, 2H), 3,63 (dt, *J*=12,3, 6,1 Hz, 1H), 3,02 (t, *J*=6,3 Hz, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,23 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,99 - 1,77 (m, 5H), 1,70 (br s, 1H), 1,15 (d, *J*=6,3 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 246 nM.

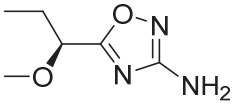
[00440] Exemplo 215. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-((R)-1-metoxipropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



215A. (R)-5-(1-Metoxipropil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina



215B. (S)-5-(1-Metoxipropil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina



[00441] Os enantiômeros dos Exemplos 215A (213 mg, 1,36 mmol, 42,6% de rendimento, primeiro pico de eluição) e 215B (234 mg, 1,489 mmol, 46,8% de rendimento, 2º pico de eluição) foram obtidos a partir de (±)-5-(1-metoxipropil)-1,2,4-oxadiazol-3-amina (500 mg, 3,18 mmol) através de separação por SFC quiral (Instrumento: PIC Solution SFC Prep-200; Coluna: Chiralpak AD-H, 21 x 250 mm, 5 μm; Fase Móvel: MeOH 10%/CO_2 90%; Condições de Fluxo: 45 mL/min, 150 Bar, 40°C; Comprimento de Onda do Detector: 226 nm; Detalhes da Injeção: 0,4 mL de ~25mg/mL em MeOH). A estereoquímica absoluta desses 2 compostos foi arbitrariamente atribuída.

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

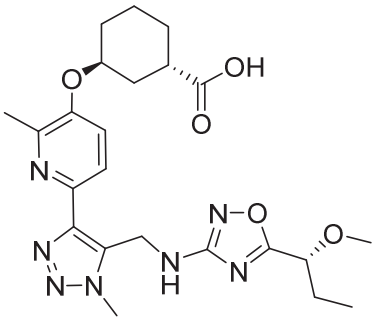
215B: $[\alpha]^{24}_{(589\ nm)}$: -91° (1%, MeOH); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,44 (br s, 2H), 4,30 (t, *J*=6,6 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 2H), 1,00

(t, *J*=7,5 Hz, 3H).

Exemplo 215

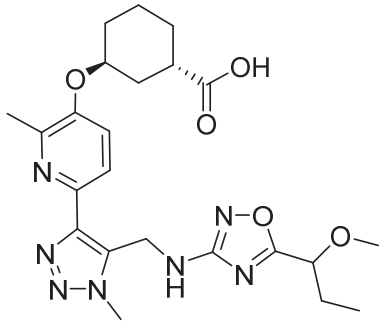
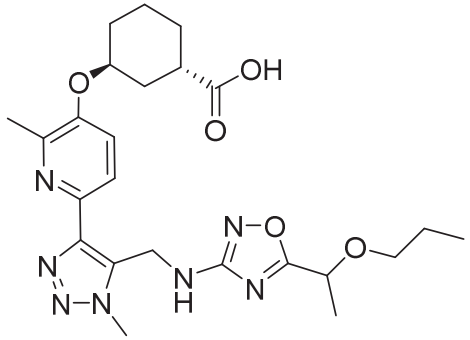
[00442] Uma solução de Intermediário 8 (30 mg, 0,084 mmol), Exemplo 215A (20 mg, 0,13 mmol) e AcOH (14 μL, 0,25 mmol) em MeOH (1 mL) foi agitada a 65°C por 2 h, então foi esfriada para RT. $NaBH_3CN$ (10,5 mg, 0,167 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em RT por 1 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi adicionado a NaOH aq. 1N (0,2 mL) em THF (1 mL); a reação foi agitada por RT por 2 h, então foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (coluna Sunfire C18 30 x 100 mm; detecção a 220 nm; Taxa de fluxo = 40 mL/min; gradiente contínuo de a partir de B 0% a B 100% durante 10 min + 2 min de tempo de permanência em B 100%, onde A = 90:10:0,1 H_2O:MeCN: TFA e B = 90:10:0,1 MeCN:H_2O:TFA) para dar o composto do título (30 mg, 0,042 mmol, 49,7% de rendimento) como um óleo transparente. A estereoquímica absoluta do centro quiral de oxadiazol não foi determinada, e é arbitrariamente atribuída. LCMS, $[M + H]^+$ = 486,3; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,32 - 4,22 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,04 (br dd, *J*=9,1, 4,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,74 (m, 7H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 0,97 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 154 nM.

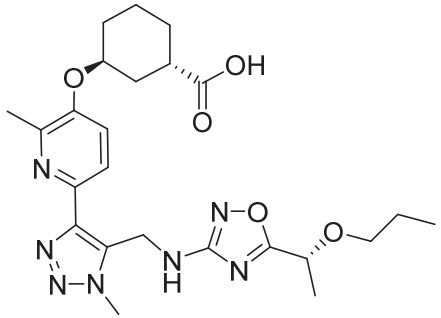
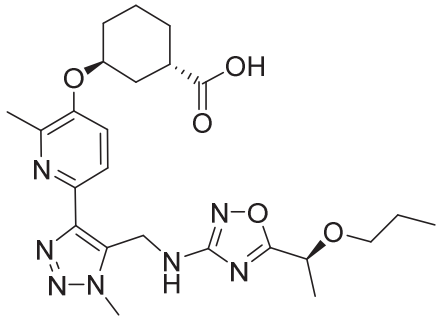
Exemplo 216. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-((S)-1-metoxipropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico

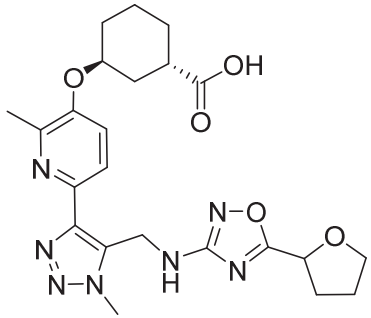
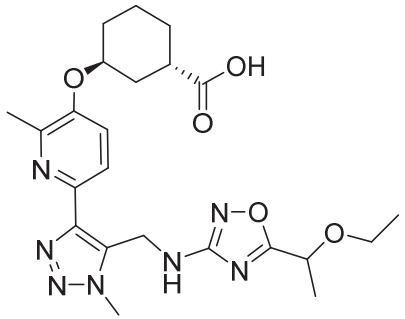


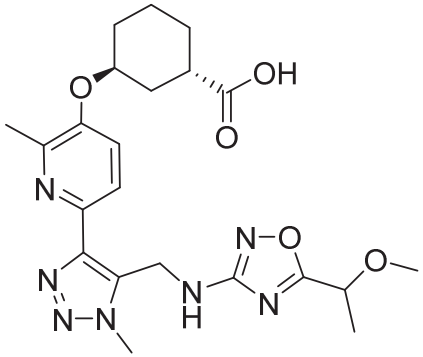
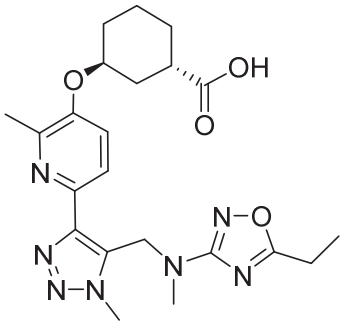
[00443] O Exemplo 216 foi sintetizado a partir do Exemplo 215B de acordo com os procedimentos descritos para a preparação de Exemplo 215 a partir Exemplo 215A. LCMS, $[M + H]^+$ = 486,3; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,32 - 4,22 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,04 (br dd, *J*=9,1, 4,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,74 (m, 7H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 0,97 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 121 nM.

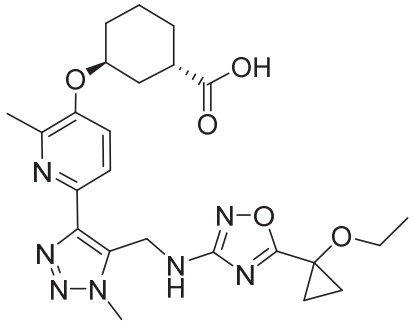
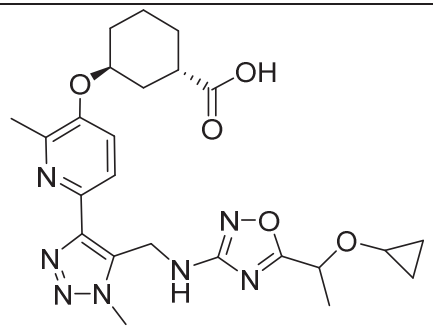
[00444] Os Exemplos que seguem foram preparados de acordo com os procedimentos anteriormente descritos para a síntese do Exemplo 215.

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
217	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-metóxi- propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico Mistura de 2 diastereômeros	LCMS, $[M + H]^+$ = 486,5; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 4H), 3,37 (d, *J*=0,7 Hz, 3H), 2,87 (br s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,74 (m, 8H), 1,67 (br s, 1H), 0,95 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 84 nM.
218	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-(1-propoxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico Mistura de 2 diastereômeros	LCMS, $[M + H]^+$ = 500,3; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,57 (q, *J*=6,6 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 2,87 (br s, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 2,05 - 1,74 (m, 6H), 1,72 - 1,48 (m, 6H), 0,89 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 35 nM.

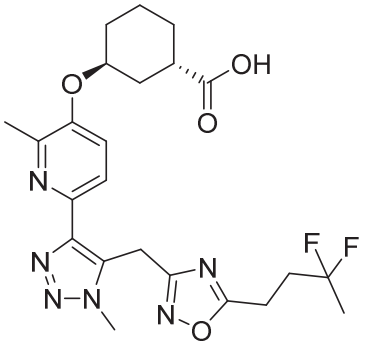
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
219	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-((R)-1-propoxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico Diastereômero No. 1; estereoquímica do estereocentro de α-metoxioxadiazol é atribuída arbitrariamente	LCMS, $[M + H]^+$ = 500,3; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,56 (q, *J*=6,9 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,16 - 1,76 (m, 7H), 1,71 - 1,63 (m, 1H), 1,59 (sxt, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,53 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 0,90 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 63 nM.
220	 ácido 5-((S)-1-propoxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico Diastereômero No. 2; estereoquímica do estereocentro de α-metoxioxadiazol é atribuída arbitrariamente	LCMS, $[M + H]^+$ = 500,3; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,56 (q, *J*=6,9 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,16 - 1,76 (m, 7H), 1,71 - 1,63 (m, 1H), 1,59 (sxt, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,53 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 0,90 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 160 nM.

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
221	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-(tetra-hidrofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico Mistura de 2 diastereômeros	LCMS, $[M + H]^+$ = 484,2; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J*=8,0, 5,2 Hz, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 4,05 - 3,88 (m, 2H), 2,86 (br d, *J*=4,2 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,22 - 1,60 (m, 11H); $hLPA_1$ IC_{50} = 144 nM.
222	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-ethoxyetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico Mistura de 2 diastereômeros	LCMS, $[M + H]^+$ = 486,2; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,57 (q, *J*=6,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,17 - 1,60 (m, 8H), 1,52 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,20 (td, *J*=7,0, 0,7 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 92 nM.

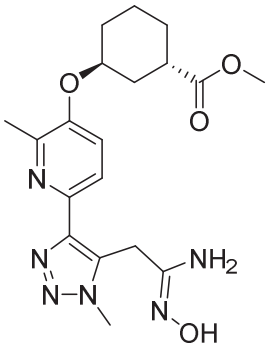
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
223	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-metóxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il) óxi)ciclo- hexano-1-carboxílico Mistura de 2 diastereômeros	LCMS, $[M + H]^+$ = 472,5; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,48 (q, *J*=6,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,18 - 1,97 (m, 2H), 1,96 - 1,74 (m, 5H), 1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,52 (d, *J*=6,6 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 466 nM.
224	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)(metil)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 456,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,85 - 2,72 (m, 5H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,01 (br d, *J*=13,7 Hz, 1H), 1,89 - 1,72 (m, 3H), 1,66 - 1,42 (m, 4H), 1,22 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), (Um CH_3- não são observados devido à supressão de água); $hLPA_1$ IC_{50} = 2715 nM.

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
225	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-etóxi-ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 498,3; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,64 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,61 (m, 6H), 1,49 - 1,35 (m, 4H), 1,18 (t, *J*=7,0 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 1316 nM.
226	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(1-ciclopro-poxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il) óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico Mistura de 2 diastereômeros	LCMS, $[M + H]^+$ = 498,3; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (br d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,86 (br d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,76 - 4,66 (m, 3H), 4,24 (s, 3H), 3,41 (br d, *J*=2,2 Hz, 1H), 2,88 (br s, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,22 - 1,75 (m, 8H), 1,68 (br s, 1H), 1,52 (br d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,65 - 0,46 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 123 nM.

Exemplo 227. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(3,3-difluorbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico

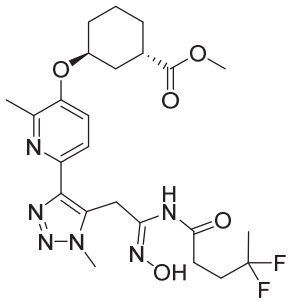


227A. (1S,3S)-3-((6-(5-((Z)-2-Amino-2-(hidroxiimino)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



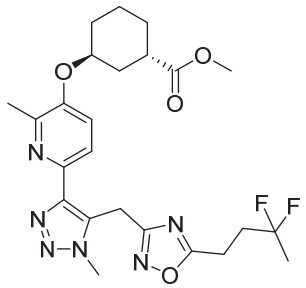
[00445] Uma solução de (1S,3S)-3-((6-(5-(cianometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila (sintetizado a partir do Intermediário 5 através de deslocamento com NaCN análogo à síntese de Intermediário 3A a partir do Intermediário 2; 102 mg, 0,28 mmol), $NH_2OH.HCl$ (24 mg, 0,35 mmol) e $NaHCO_3$ (29,0 mg, 0,35 mmol) em EtOH (2 mL) foi aquecida para 75°C por 18 h, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo* para dar o composto do título como sólido branco (120 mg, 90% de pureza, 97% de rendimento) LCMS(+) MS =403,1. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,62-9,11 (m, 2H), 7,92 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,86 (dt, J=8,8, 4,6 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,87-2,20 (m, 4H), 1,60-1,85 (m, 4H).

227B. (1S,3S)-3-((6-(5-((*Z*)-2-(4,4-Difluorpentanamido)-2-(hidroxiimino) etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



[00446] A uma mistura de 227A (18 mg, 0,045 mmol), ácido 4,4-difluorpentanoico (6,2 mg, 0,045 mmol) e DIEA (8 µL, 0,045 mmol) em MeCN (1,5 mL) foi adicionado HATU (17,0 mg, 0,045 mmol). A mistura de reação foi agitada a RT 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2; gradiente contínuo de a partir de 0% a 15% de MeOH em DCM durante 20 min) para dar o composto do título (20 mg, 0,038 mmol, 86% de rendimento) LCMS(+) MS =523,0. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,12-8,45 (m, 1H), 7,86 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,92-5,39 (m, 1H), 4,57-4,73 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,75-2,81 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,06-2,29 (m, 5H), 1,81-1,97 (m, 3H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,33-1,43 (m, 3H).

227C. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(3,3-Difluorbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



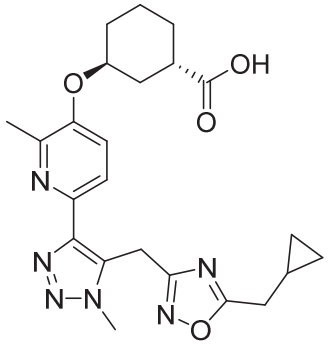
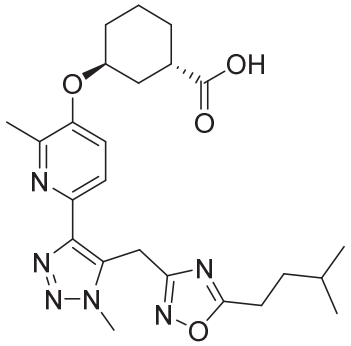
[00447] Uma mistura de 227B (20 mg, 0,038 mmol) em tolueno (1,5 mL) e HOAc (50 µL) foi aquecida a 105º C por 6 h, então foi esfriada

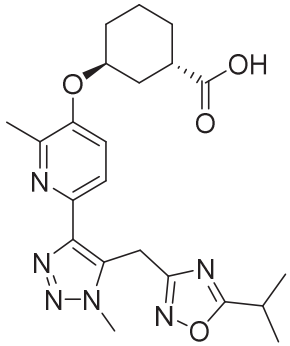
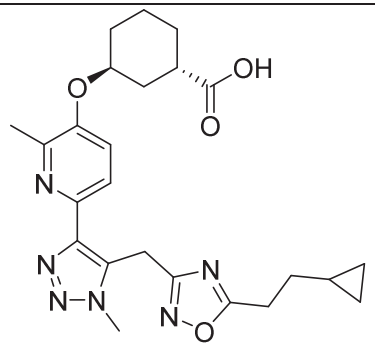
para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2; gradiente contínuo de a partir de EtOAc 0% a 100% em hexanos durante 20 min) para dar o composto do título (14 mg, 0,028 mmol, 72,5% de rendimento) como um óleo incolor. MS(+) MS = 505,0; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,98 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,67-4,72 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,02-3,13 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,87-2,04 (m, 4H), 1,65 (d, 5H), 1,29 (br s, 2H).

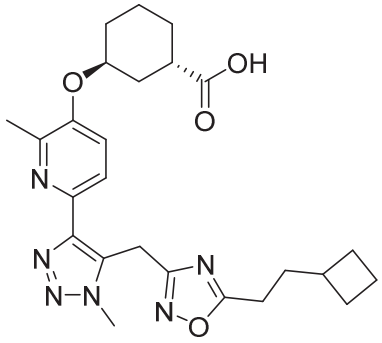
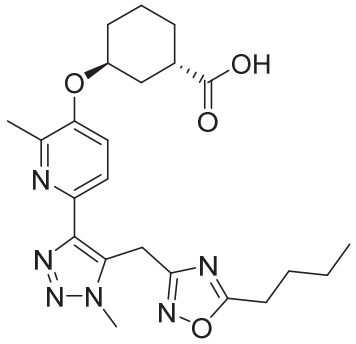
Exemplo 227

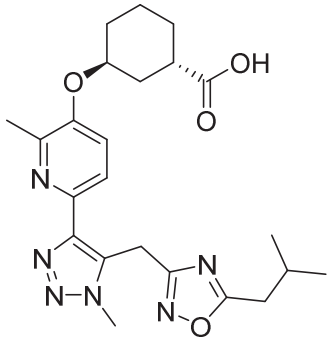
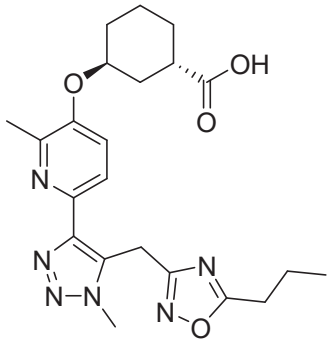
[00448] A uma solução de 227C (14 mg, 0,028 mmol) em THF foi adicionado LiOH aq. 2M (0,069 mL, 0,14 mmol). A mistura de reação foi agitada a RT 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em H_2O (1 mL) e o pH foi ajustado com HCl aq. 1N para ~3 e extraído com EtOAc (2 x 1 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1 mL), secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa: Coluna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Coluna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: 50-90% B durante 20 min, então uma permanência de 5 min em B 100%; Fluxo: 20 mL/min. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas *in vacuo* através de evaporação centrífuga para dar o composto do título como o sal de TFA. (5,2 mg, 0,086 mmol, 31% de rendimento) LCMS(+) MS = 491,0; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,01 (d, 1H), 7,72 (br d, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,05-3,13 (m, 2H), 2,93 (br d, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,29-2,47 (m, 2H), 2,10 (br s, 2H), 1,89-2,01 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 3H), 1,67 (m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 2 nM.

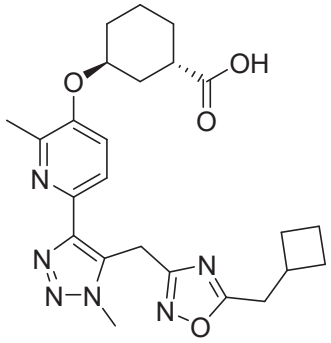
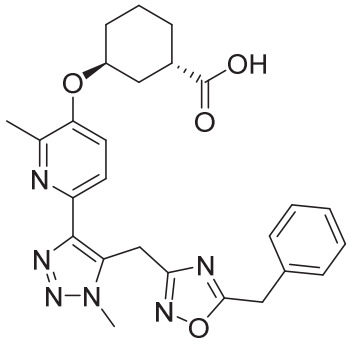
[00449] Os Exemplos listados na tabela que segue foram preparados usando a mesma sequência sintética e os mesmos intermediários que descrito para a síntese do Exemplo 227.

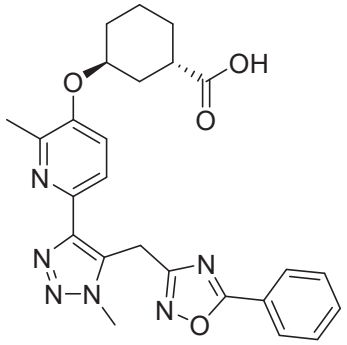
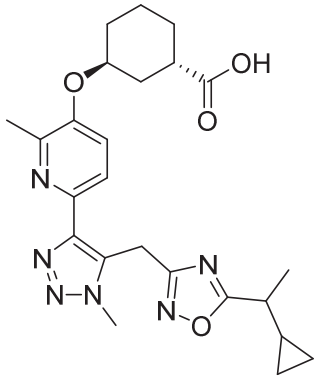
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
228	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ciclopropil metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 453,0; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,63-10,87 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,89 (br s, 1H), 2,78 (d, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,04-2,12 (m, 2H), 1,88-2,01 (m, 2H), 1,73-1,86 (m, 3H), 1,58-1,72 (m, 1H), 1,07-1,19 (m, 1H), 0,58-0,69 (m, 2H), 0,24-0,33 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 19 nM.
229	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Isopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 469,2; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,61-8,63 (m, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,03 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,79-2,99 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,02-2,20 (m, 2H), 1,74-2,01 (m, 5H), 1,63-1,72 (m, 3H), 0,95 (d, J=6,4 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 11 nM.

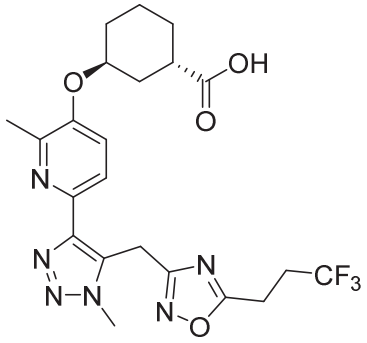
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
230	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 441,1; ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ = 9,30 (br s, 1H), 8,10 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,21 (spt, *J*=7,0 Hz, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,22 - 2,00 (m, 2H), 1,99 - 1,76 (m, 5H), 1,69 (br d, *J*=6,2 Hz, 1H), 1,38 (d, *J*=7,0 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 95 nM.
231	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(2-ciclopropil etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 467,2,1; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,98 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,52 (br s, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,79-2,87 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,96-2,15 (m, 2H), 1,69-1,95 (m, 5H), 1,62 (m, 3H), 0,58-0,75 (m, 1H), 0,36-0,45 (m, 2H), -0,07-0,08 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 15 nM.

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
232	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(2-ciclobutiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 481,1; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,03 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (br s, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,68-2,82 (m, 5H), 2,22-2,37 (m, 1H), 1,75-2,17 (m, 13H), 1,54-1,74 (m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 8 nM.
233	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 455,2; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 10,07 (br s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,88 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,01-2,21 (m, 2H), 1,64-2,00 (m, 8H), 1,41 (m, 2H), 0,95 (m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 8 nM.

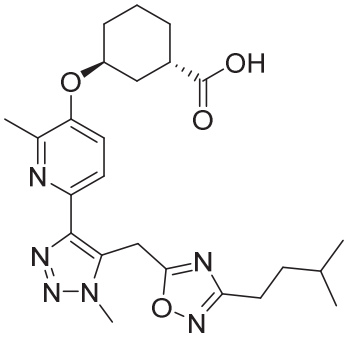
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
234	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 455,1; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 10,53 (br s, 1H), 8,09 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,86-2,95 (m, 1H), 2,74-2,82 (m, 5H), 2,04-2,30 (m, 3H), 1,75-2,02 (m, 5H), 1,69 (br d, J=6,4 Hz, 1H), 1,00 (d, J=6,6 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 52 nM.
235	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 441,1; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 10,63 (br s, 1H), 8,11 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 2,82-2,97 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,03-2,28 (m, 2H), 1,77-2,00 (m, 7H), 1,70 (br s, 1H), 1,02 (t, J=7,5 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 59 nM.

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
236	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ciclobutil-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 467,1; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 10,78 (br s, 1H), 8,09 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,97 (d, J=7,7 Hz, 2H), 2,84-2,93 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 4H), 2,01-2,29 (m, 4H), 1,57-1,98 (m, 10H); $hLPA_1$ IC_{50} = 28 nM.
237	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-benzil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 489,0; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 10,04-10,92 (m, 1H), 8,09 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,32-7,37 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,28 (br s, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,81-2,94 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,05-2,20 (m, 2H), 1,77-2,00 (m, 5H), 1,70 (br s, 1H); $hLPA_1$ IC_{50} = 8 nM.

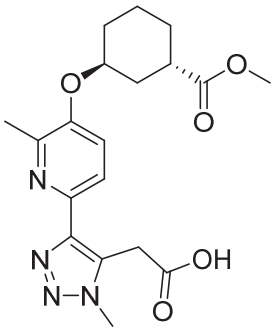
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
238	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 475,0; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,92-7,99 (m, 3H), 7,60 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,49-7,56 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 4,71 (br s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,80 (br d, J=3,7 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,92-2,12 (m, 2H), 1,77-1,91 (m, 2H), 1,64-1,77 (m, 3H), 1,49-1,62 (m, 1H); $hLPA_1$ IC_{50} = 161 nM.
239	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(1-ciclopropil- etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico; mistura de diastereômeros	LCMS,$[M + H]^+$ = 467,2; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,59 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,51 (br s, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,32-2,40 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,22-2,25 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,74 (br d, J=12,5 Hz, 1H), 1,47-1,64 (m, 3H), 1,18-1,42 (m, 4H), 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,62-0,81 (m, 1H), 0,14-0,36 (m, 2H), -0,09-0,06 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 28 nM.

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
240	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((5-(3,3,3-trifluorpropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 495,0; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,85 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,12-3,25 (m, 2H), 2,72-2,87 (m, 2H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,00 (br d, J=13,7 Hz, 1H), 1,73-1,91 (m, 3H), 1,41-1,70 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 61 nM.

Exemplo 241. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-Isopentil-1,2,4-oxadiazol-5-il) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico

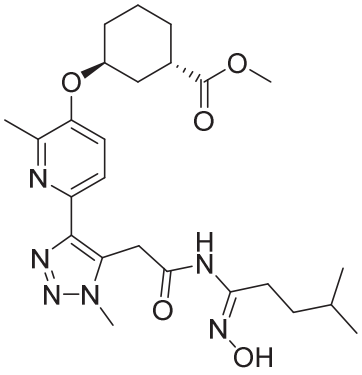


241A. Ácido 2-(4-(5-(((1S,3S)-3-(metoxicarbonil)ciclo-hexil)óxi)-6-metil-piridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)acético



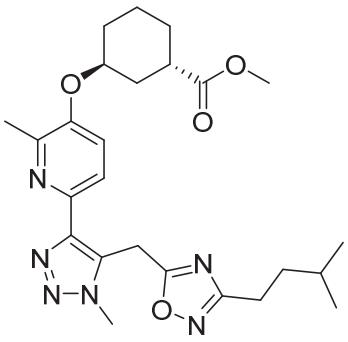
[00450] A uma mistura em RT do Exemplo 73B (80 mg, 0,22 mmol), 2-metil-2-buteno 2M em THF (859 µL, 1,72 mmol) e NaH_2PO_4 (129 mg, 1,07 mmol) em t-BuOH (2 mL)/água (0,5 mL) foi adicionado $NaClO_2$ (48,6 mg, 0,43 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 18 h, então foi despejada em salmoura e extraída com EtOAc (3 x 5mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (5 mL), secos (Na_2SO_4) e concentrados *in vacuo* para dar o composto do título (72 mg, 0,19 mmol, 86% de rendimento). LCMS(+) MS = 389,1.

241B. (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((E)-N'-Hidróxi-4-metilpentanimidamido)-2-oxoetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



[00451] A uma mistura de 241A (15 mg, 0,039 mmol), (Z)-N'-hidróxi-4-metilpentanimidamida (5 mg, 0,039 mmol) e iPr_2NEt (14 µL, 0,077 mmol) em MeCN (2 mL) foi adicionado HATU (14,7 mg, 0,039 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2; gradiente contínuo de a partir de EtOAc 0% a 100% em hexano durante 20 min) para dar o composto do título (12 mg, 0,024 mmol, 62,1% de rendimento). LCMS $[M + H]^+$ =501,1.

241C. (1S,3S)-3-((6-(5-((3-Isopentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



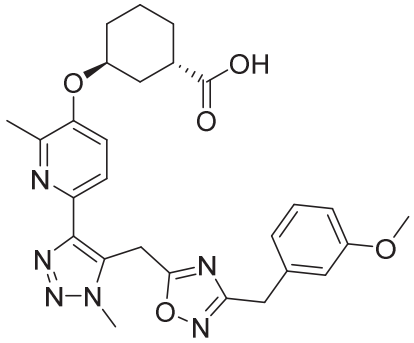
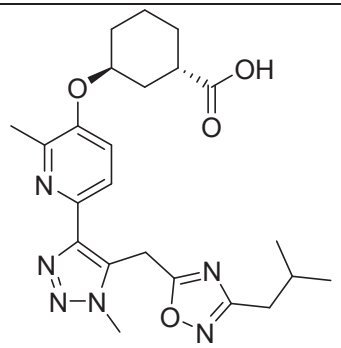
[00452] Uma mistura do Exemplo 241B (12 mg, 0,024 mmol) em tolueno (1 mL)/HOAc (0,05 mL) foi aquecida a 100°C por 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (SiO_2; gradiente contínuo de a partir de EtOAc 0% a 100% em hexanos durante 20 min) para dar o composto do título (6 mg, 0,012 mmol, 52% de rendimento). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,00 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,99 (d, J=2,2 Hz, 2H), 4,67-4,73 (m, 1H), 4,12 (s, 3H),

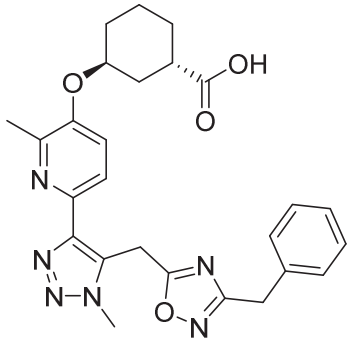
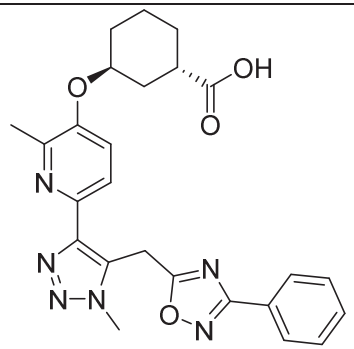
3,71 (s, 3H), 2,78-2,90 (m, 1H), 2,66-2,73 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,10-2,21 (m, 1H), 1,85-2,07 (m, 3H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,60 (br d, J=4,6 Hz, 4H), 1,53-1,58 (m, 1H), 0,93 (d, J=6,6 Hz, 6H.

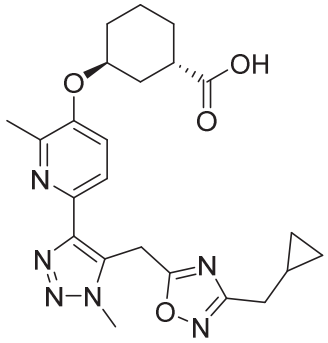
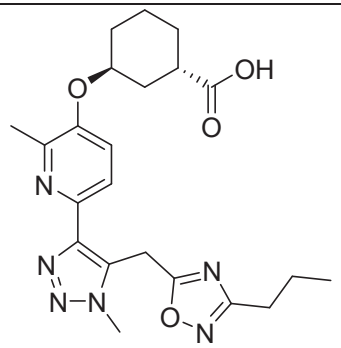
Exemplo 241

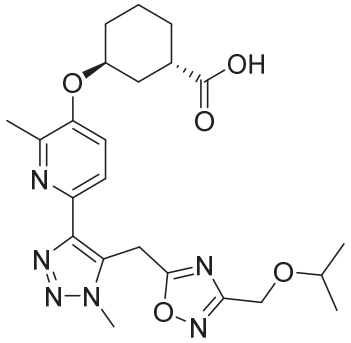
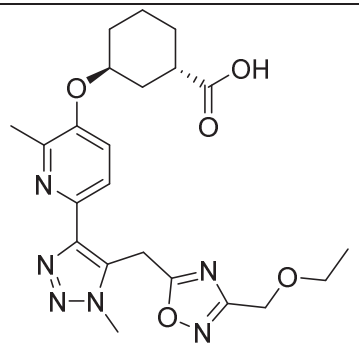
[00453] A uma solução de 241C (6 mg, 0,012 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado LiOH aq. 2M (31 µL, 0,062 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em H_2O (1 mL) e o pH foi ajustado com HCl aq. 1N para ~3 e extraído com EtOAc (2 x 1 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1 mL), secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa: Coluna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Coluna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: 50-90% B durante 20 min, então uma permanência de 5 min em B 100%; Fluxo: 20 mL/min. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas *in vacuo* através de evaporação centrífuga para dar o composto do título como sal de TFA (3,5mg, 0,006 mmol, 47,4% de rendimento). LCMS, $[M + H]^+$ = 469,1; ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,96 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,92 (br d, J=3,7 Hz, 1H), 2,71 (br d, J=7,7 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,05-2,17 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 3H), 1,69 (br d, J=5,7 Hz, 1H), 1,59 (dd, J=7,4, 4,5 Hz, 3H), 0,94 (d, J=6,2 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 33 nM.

[00454] Os Exemplos listados na tabela que segue foram preparados usando a mesma sequência sintética e os mesmos intermediários que descrito para a síntese do Exemplo 241.

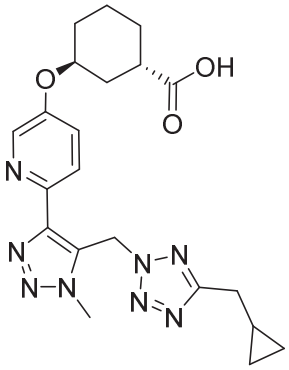
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
242	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(3-metóxi-benzil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 519,1; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,91 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,18-7,26 (m, 1H), 6,78-6,93 (m, 3H), 4,80 (d, J=1,3 Hz, 2H), 4,76 (br d, J=4,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,86-2,96 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,88-2,16 (m, 4H), 1,64-1,83 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 2015 nM.
243	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-isobutil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 455,1; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,95 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,80 (br d, J=0,7 Hz, 3H), 4,17 (s, 3H), 2,92 (br dd, J=8,5, 4,1 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,57 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,89-2,20 (m, 5H), 1,64-1,86 (m, 4H), 0,95 (d, J=6,6 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 58 nM.

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
244	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 489,1; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,82 (br d, J=4,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,29-7,30 (m, 1H), 7,27-7,27 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 4,77 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 2,83-2,97 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,87-2,15 (m, 4H), 1,61-1,85 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 40 nM.
245	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 475,1; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,99-8,05 (m, 2H), 7,97 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,41-7,56 (m, 4H), 4,96 (d, J=3,5 Hz, 2H), 4,65-4,81 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,87-2,92 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,86-2,20 (m, 4H), 1,61-1,84 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 79 nM.

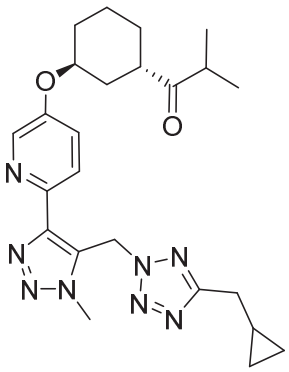
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
246	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(ciclopropil-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 453,1; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,73 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,59 (br d, J=4,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,60-2,73 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,37 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,64-1,81 (m, 2H), 1,40-1,63 (m, 4H), 0,75-0,92 (m, 1H), 0,27-0,40 (m, 2H), -0,06-0,07 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 40 nM.
247	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((3-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 441,1; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,84-8,02 (m, 1H), 7,47-7,58 (m, 1H), 4,82-4,85 (m, 2H), 4,74-4,81 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,88-2,95 (m, 1H), 2,68 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,89-2,17 (m, 4H), 1,65-1,85 (m, 6H), 0,97 (t, J=7,5 Hz); $hLPA_1$ IC_{50} = 82 nM.

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
248	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(isopropóxi-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 471,1; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,05 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,78 (spt, J=6,1 Hz, 1H), 2,84-2,94 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,02-2,30 (m, 2H), 1,61-2,00 (m, 6H), 1,24 (d, J=5,9 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 61 nM.
249	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(etoximetil)-1,2,4- ácido oxadiazol-5-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 471,1; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,02 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,67 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,84-2,94 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,61-2,20 (m, 8H), 1,27 (t, J=6,9 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 76 nM.

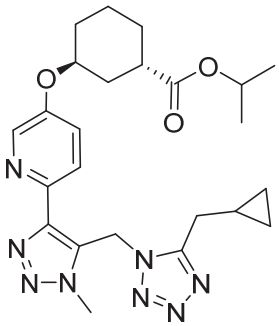
Exemplo 250. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ciclopropilmetil)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



250A. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(Ciclopropilmetil)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de isopropila



250B. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(Ciclopropilmetil)-1H-tetrazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de isopropila



[00455] A uma solução de Intermediário 1 (20 mg, 0,053 mmol) e Et_3N (37 µL, 0,267 mmol) em DCM (534 µL) foi adicionada uma mistura 1:1 de 5-(ciclopropilmetil)-2H-tetrazol e 5-(ciclo- propil-metil)-1H-

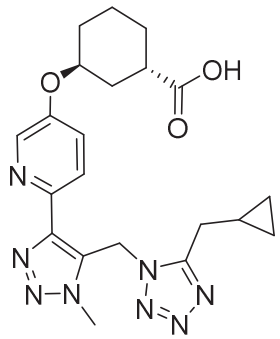
tetrazol (33 mg, 0,27 mmol) e Ph_3P (70 mg, 0,27 mmol), seguido por (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-isopropila (54 mg, 0,27 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 5 h, então foi filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto foi cromatografado (SiO_2; gradiente contínuo de a partir de EtOAc 0% a 100% em hexanos durante 20 min) para dar os dois produtos tetrazóis isoméricos. O primeiro isômero a eluir foi Exemplo 250A (9 mg, 0,019 mmol, 35,1%); $[M + H]^+$ = 481,2 ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,10 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=8,7, 3,0 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,74-4,88 (m, 1H), 4,48 (tt, J=5,3, 2,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,58 (dt, J=9,0, 4,7 Hz, 1H), 2,53 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,72-1,87 (m, 2H), 1,62-1,71 (m, 2H), 1,33-1,57 (m, 5H), 1,03 (dd, J=6,4, 2,0 Hz, 6H), 0,26-0,40 (m, 2H), -0,02-0,04 (m, 2H). O segundo isômero a eluir foi Exemplo 250B (11 mg, 0,023 mmol, 42,9%); $[M + H]^+$ = 481,2 ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,06 (d, J=2,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=8,8, 2,9 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,76-4,91 (m, 1H), 4,52 (br d, J=3,1 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,73 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,57-2,67 (m, 1H), 1,84 (br dd, J=7,6, 2,5 Hz, 2H), 1,69 (td, J=6,2, 3,6 Hz, 2H), 1,49-1,60 (m, 3H), 1,40 (ddd, J=9,2, 6,2, 3,3 Hz, 1H), 1,06 (dd, J=6,2, 1,1 Hz, 6H), 0,79-0,93 (m, 1H), 0,31-0,42 (m, 2H), -0,04-0,04 (m, 2H).

Exemplo 250

[00456] A uma solução do Exemplo 250A (9 mg, 0,019 mmol) em THF/MeOH (0,5 mL cada) foi adicionado LiOH aq. 2M (0,047 mL, 0,094 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 50°C por 1 h, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em H_2O (1 mL) e o pH foi ajustado com HCl aq. 1N para ~3 e extraído com EtOAc (2 x 1 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1 mL), secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa: Coluna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Coluna Guard:

Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: B 50-90% durante 20 min, então uma permanência de 5 min em B 100%; Fluxo: 20 mL/min. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas *in vacuo* através de evaporação centrífuga para dar o composto do título como o sal de TFA. (7 mg, 0,013 mmol, 64,3% de rendimento) LCMS, $[M + H]^+$ = 439,0; ^1H ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,65 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=8,9, 2,9 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,80-4,97 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 2,92-3,06 (m, 1H), 2,79 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 1,75-1,97 (m, 4H), 1,61-1,74 (m, 1H), 1,01-1,21 (m, 1H), 0,54-0,66 (m, 2H), 0,20-0,31 (m, 2H), NOE observado entre os prótons a δ6,27 e δ4,3, $hLPA_1$ IC_{50} = 44 nM.

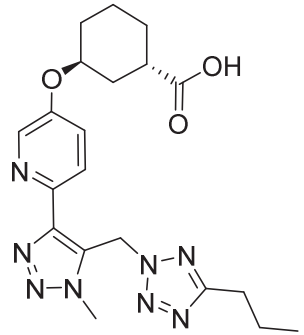
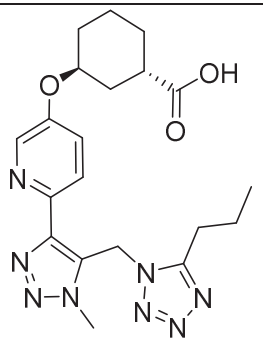
Exemplo 251. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ciclopropilmetil)-1H-tetrazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico

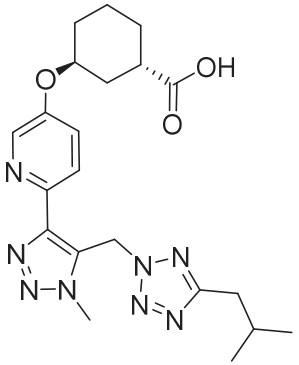
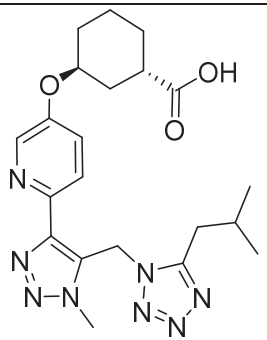


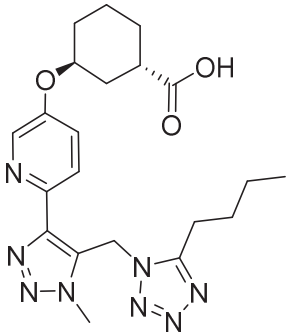
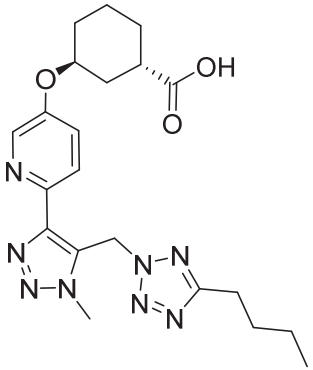
[00457] A uma solução do Exemplo 250B (12 mg, 0,023 mmol) em THF/MeOH (0,5 mL cada) foi adicionado LiOH aq. 2M (0,062 mL, 0,13 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 50°C por 1 h, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em H_2O (1 mL) e o pH foi ajustado com HCl aq. 1N para ~3 e extraído com EtOAc (2 x 1 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1 mL), secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa: Coluna: Waters

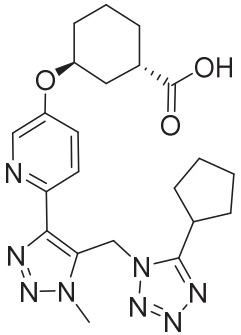
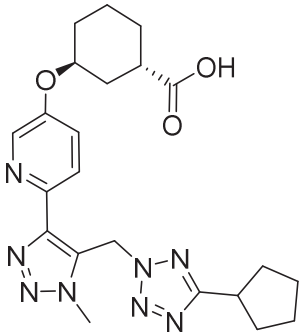
XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Coluna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: 50-90% B durante 20 min, então uma permanência de 5 min em B 100%; Fluxo: 20 mL/min. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas *in vacuo* através de evaporação centrífuga para dar o composto do título como o sal de TFA (11,4 mg, 0,021 mmol, 90% de rendimento). LCMS, $[M + H]^+$ = 439,0; ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,32 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=8,9, 2,9 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,72-4,80 (m, 1H), 4,32 (s, 3H), 2,98 (d, J=6,9 Hz, 2H), 2,90-2,95 (m, 1H), 1,89-2,16 (m, 4H), 1,72-1,86 (m, 2H), 1,63-1,72 (m, 1H), 1,01-1,13 (m, 1H), 0,56-0,70 (m, 2H), 0,20-0,26 (m, 2H), NOE observado entre os prótons a δ6,25, δ4,32, δ2,98, $hLPA_1$ IC_{50} = 125 nM.

[00458] Os Exemplos listados na tabela que segue foram preparados usando a mesma sequência sintética e os mesmos intermediários que descrito para a síntese do Exemplo 250 ou 251.

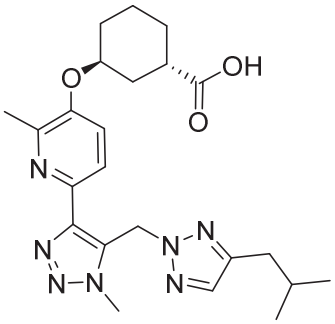
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
252	 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-((5-propil -2H-tetrazol-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 427,1; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,27 (br s, 1H), 8,02 (br d, 1H), 7,54 (br d, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,74 (br m, 2H), 2,58-2,66 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H), 1,45-1,69 (m, 6H), 0,85 (m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 531 nM.	Exemplo 250
253	 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-((5-propil-1H-tetrazol-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 427,1; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,27 (br s, 1H), 8,03 (br d, 1H), 7,56 (br d, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,99 (br m, 2H), 2,60-2,76 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 1H), 1,60-1,88 (m, 7H), 1,46-1,58 (m, 2H), 0,91 (br m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 264 nM.	Exemplo 251

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
254	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-isobutil-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 441,1; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,25 (br s, 1H), 8,02 (br d, 1H), 7,53 (br d, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,65 (br d, 3H), 1,89-2,00 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 3H), 1,45-1,68 (m, 4H), 0,83 (br d, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 288 nM.	Exemplo 250
255	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-isobutil-1H-tetrazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 441,1; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,28 (br d, J=2,1 Hz, 1H), 8,04 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 7,57 (br dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,91 (br d, J=7,0 Hz, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,06 (dt, J=13,3, 6,8 Hz, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,72-1,89 (m, 3H), 1,65 (br d, J=9,2 Hz, 2H), 1,45-1,58 (m, 2H), 0,88 (br d, J=6,7 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 237 nM.	Exemplo 251

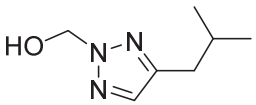
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
256	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Butil-1H-tetrazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 441,1; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,27 (br s, 1H), 8,03 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 7,57 (br d, J=8,9 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,99 (br t, J=7,6 Hz, 2H), 2,57-2,67 (m, 1H), 1,88 (br s, 2H), 1,45-1,81 (m, 8H), 1,25-1,33 (m, 2H), 0,86 (br t, J=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 111 nM.	Exemplo 251
257	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Butil-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 441,1; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,59 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,83 (br s, 1H), 4,26 (s, 3H), 2,92-3,03 (m, 1H), 2,81-2,90 (m, 2H), 2,12-2,27 (m, 1H), 2,08 (br t, J=5,1 Hz, 1H), 1,78-1,99 (m, 5H), 1,59-1,76 (m, 3H), 1,37 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2H), 0,93 (t, J=7,4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 12,5 nM.	Exemplo 250

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
258	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Ciclopentil-1H-tetrazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 453,1; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,23 (br s, 1H), 8,02 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,56 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,53 (br s, 1H), 2,59-2,73 (m, 1H), 1,99 (br s, 2H), 1,81-1,94 (m, 2H), 1,75 (br s, 6H), 1,46-1,67 (m, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 433 nM.	Exemplo 251
259	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Ciclopentil-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 453,1; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,57 (d, J=2,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=8,9, 2,8 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,82 (br s, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,26-3,44 (m, 1H), 2,89-3,06 (m, 1H), 2,04-2,35 (m, 4H), 1,89-2,02 (m, 2H), 1,73-1,87 (m, 7H), 1,60-1,72 (m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 31 nM.	Exemplo 250

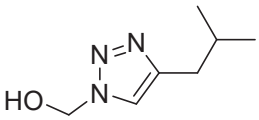
Exemplo 260. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-Isobutil-2H-1,2,3-triazol-2-il) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



260A. (4-Isobutil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metanol

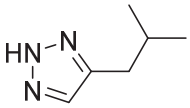


260B. (4-Isobutil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metanol



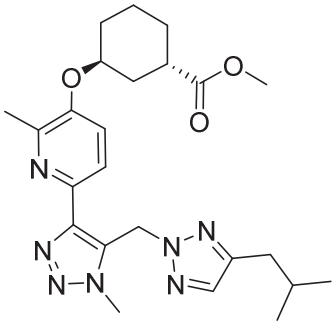
[00459] Uma mistura de paraformaldeído (9,88 g, 122 mmol), HOAc glacial (1,05 mL, 18,26 mmol) e 1,4-dioxana (10 mL) foi agitada em RT por 15 min, depois do que NaN_3 (1,19 g, 18,26 mmol) e 4-metilpent-1-ina (1,43 mL, 12,17 mmol) foram sucessivamente adicionados. Depois de 10 min em RT, ascorbato de sódio (4,82 g, 24,35 mmol) foi adicionado, seguido por uma solução de $CuSO_4{,}5H_2O$ (1,52 g, 6,09 mmol) em H_2O (8 mL). A mistura de reação foi agitada por 18 h em RT, então foi diluída com H_2O (10 mL) e extraída com $CHCl_3$ (3 x 25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram filtrados em Celite® para remover sólidos, secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo* para dar uma mistura dos dois compostos do títulos (1,26 g, 67% de rendimento). Os produtos brutos foram usados na etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS, $[M+H]^+$ = 156,2.

260C. 4-Isobutil-2H-1,2,3-triazol

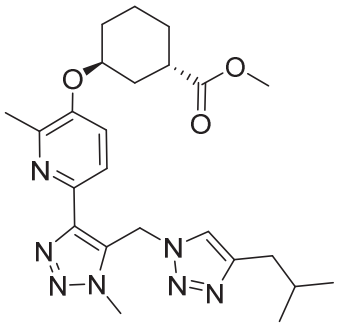


[00460] Uma mistura de 260A e 260B (100 mg, 0,64 mmol) e MnO_2 ativado (0,56 g, 6,44 mmol) em $CHCl_3$ (2,5 mL) foi agitada em refluxo por 20 h, então foi esfriada para RT. A mistura foi filtrada em Celite®, que foi lavada com $CHCl_3$:MeOH (1:1). Os filtrados combinados foram concentrados *in vacuo* para dar o composto do título (75 mg, 93% de rendimento) como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (s, 1H), 2,62 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,11 - 1,86 (m, 1H), 0,95 (d, *J*=6,6 Hz, 6H).

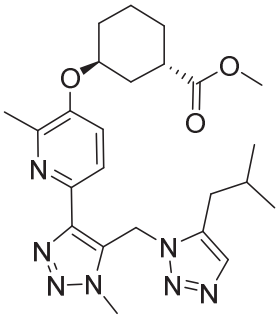
260D. (1S,3S)-3-((6-(5-((4-Isobutil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



260E. (1S,3S)-3-((6-(5-((4-Isobutil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



260F. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Isobutil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



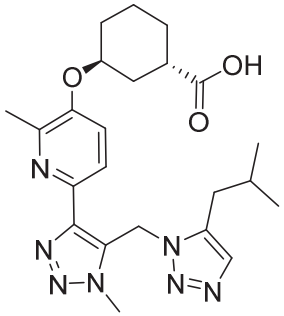
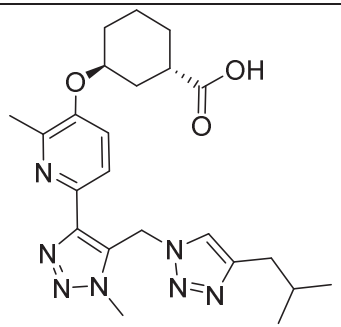
[00461] Uma solução de Intermediário 5 (30 mg, 0,07 mmol), 260C (9,76 mg, 0,08 mmol) e iPr_2NEt (0,02 mL, 0,11 mmol) em $ClCH_2CH_2Cl$ (0,4 mL) foi aquecida a 100°C por 1 h em um reator de micro-ondas, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 12 g; gradiente contínuo de a partir de 0% a 70% de EtOAc em hexanos durante 15 min, então a 70% de EtOAc/hexano por 10 min) para dar 260D (4,6 mg, 14% de rendimento) como um óleo incolor e uma mistura de 260E e 260F (8,2 mg, 25% de rendimento) como um óleo incolor.

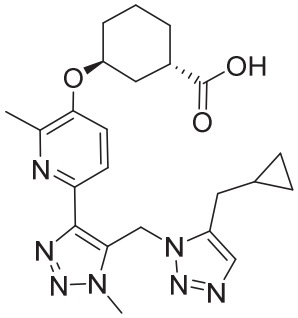
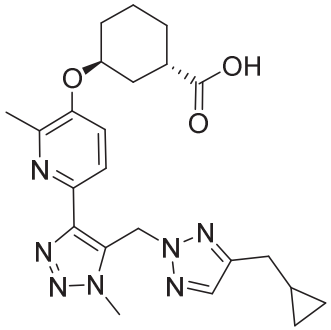
Exemplo 260

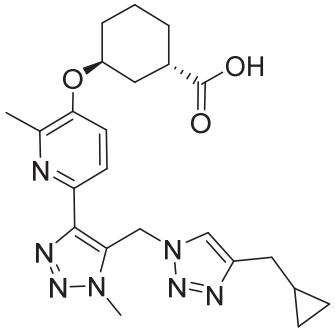
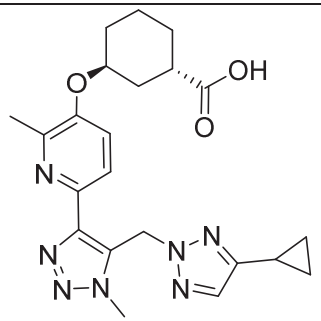
[00462] Uma mistura de Exemplo 260D (4,6 mg, 9,84 µmol) e LiOH.H_2O (2 mg, 0,05 mmol) em THF (0,8 mL)/H_2O (0,4 mL) foi agitada em RT de um dia para o outro, então foi concentrada *in vacuo*; o pH foi ajustado com HCl aq. 1N para ~5 e extraída com EtOAc (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2 mL), secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa: Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com NH_4OAc aq. 10 mM; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com NH_4OAc aq.10 mM; Gradiente: uma permanência de 0 min em B 25%, B 25-65% durante 20 min, então uma permanência de 4 min em 100% B; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura da Coluna: 25 C. A coleta da fração foi disparada por sinais de MS. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga. O composto do título (3,2 mg, 69% de rendimento) foi obtido como um óleo incolor.

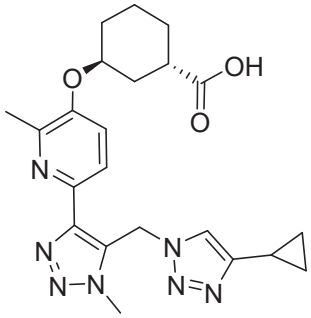
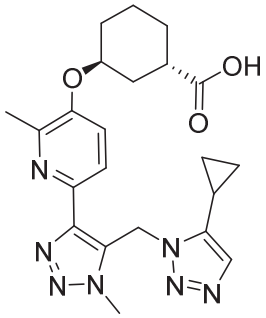
LCMS, $[M+H]^+$ = 454,3. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,43 (br d, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,03 - 1,43 (m, 9H), 0,81 (br d, *J*=6,7 Hz, 6H). $hLPA_1$ IC_{50} = 35 nM.

[00463] Os Exemplos que seguem foram sintetizados de acordo com os procedimentos gerais descritos para a preparação para o Exemplo 260.

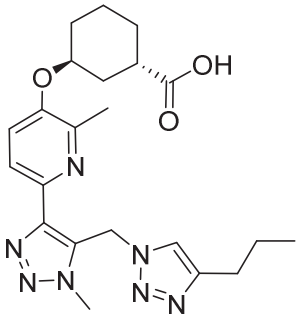
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
261	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-isobutil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 453,9; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (br d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 4,85 - 4,77 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,53 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,13 - 1,64 (m, 9H), 0,84 (d, *J*=6,6 Hz, 5H); $hLPA_1$ IC_{50} = 115 nM.
262	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-isobutil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 454,4; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,82 - 4,76 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 5H), 2,19 - 1,65 (m, 9H), 0,90 (d, *J*=6,6 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 86 nM.

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
263	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ciclopropil-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)-ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 452,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,75 - 4,69 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,57 - 2,51 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,96 - 1,45 (m, 8H), 0,89 - 0,80 (m, 1H), 0,45 - 0,37 (m, 2H), 0,02 - -0,04 (m, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 41 nM.
264	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(ciclopropil-metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 452,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,68 - 4,61 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,53 - 2,41 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,92 - 1,30 (m, 8H), 0,87 - 0,76 (m, 1H), 0,31 (br d, *J*=7,0 Hz, 2H), 0,01 (br d, *J*=4,3 Hz, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 14 nM.

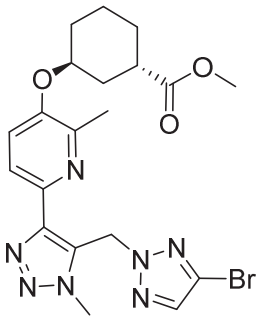
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
265	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-(ciclopropil-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 452,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,38 (br d, *J*=8,7 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,67 - 4,60 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,52 - 2,40 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,89 - 1,36 (m, 8H), 0,86 - 0,76 (m, 1H), 0,32 - 0,26 (m, 2H), 0,02 - -0,04 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 40 nM.
266	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 437,9; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 6,25 (s, 2H), 4,79 - 4,74 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,09 - 1,47 (m, 9H), 0,94 - 0,88 (m, 2H), 0,70 - 0,63 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 90 nM.

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
267	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 438,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,10 - 1,46 (m, 9H), 0,91 - 0,82 (m, 2H), 0,72 - 0,62 (m, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 2215 nM.
268	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 438,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,82 - 4,77 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,07 - 1,46 (m, 9H), 0,82 - 0,76 (m, 2H), 0,65 - 0,58 (m, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 301 nM.

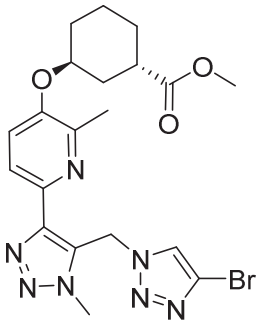
[00464] Exemplo 269. Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



269A. (1S,3S)-3-((6-(5-((4-Bromo-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



269B. (1S,3S)-3-((6-(5-((4-Bromo-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilatode metila



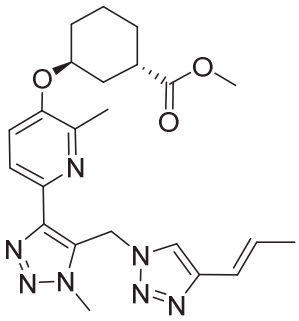
[00465] Uma solução de Intermediário 5 (100 mg, 0,24 mmol), 4-bromo-2H-1,2,3-triazol (53 mg, 0,35 mmol) e iPr_2NEt (62 μL, 0,35 mmol) em 1,2-dicloroetano (1,5 mL) foi aquecida a 100°C por 1 h em um reator de micro-ondas, então foi esfriada para RT e concentrada *in*

vacuo. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 12 g, gradiente contínuo de EtOAc de a partir 0 –100% em hexanos durante 13 min) para dar 269A (primeiro isômero de eluição, 30 mg, 0,061 mmol, 25,9% de rendimento) e 269B (último isômero de eluição, 70 mg, 0,143 mmol, 60,4% de rendimento) como óleos incolores. A regioquímica de 269B foi determinada através de análise de NOE ^{1}H RMN.

269A, LCMS, $[M + H]^+$ = 490,0. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,71 (dq, *J* = 5,0, 2,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,85 (tt, *J* = 10,5, 3,9 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,21 – 1,57 (m, 8H).

269B, LCMS, $[M + H]^+$ = 490,0. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,76 (dq, *J* = 5,9, 3,5, 2,9 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,86 (tt, *J* = 10,4, 3,9 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,21 – 1,60 (m, 8H).

269C. (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-((4-((E)-prop-1-en-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



[00466] Uma mistura de 269B (24 mg, 0,049 mmol), (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (33 mg, 0,20 mmol), aduto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (2 mg, 2,5 µmol) e K_3PO_4 (31 mg, 0,15 mmol) em 1,4-dioxana (1 mL) foi desgaseificada e reabastecida com N_2 (3X). A mistura de reação foi aquecida a 50°C por 15 h, então foi esfriada para RT. A mistura foi diluída com Et_2O (5 mL) e filtrada em Celite®. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (12 g SiO_2, gradiente contínuo de EtOAc de a partir de 0-100%

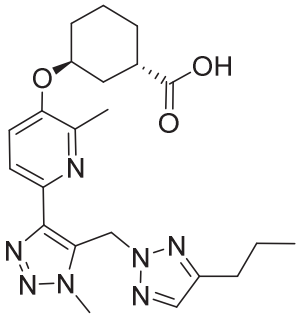
em hexano durante 12 min) para dar o composto do título (10 mg, 0,022 mmol, 45% de rendimento). LCMS, $[M + H]^+$ = 452,1.

Exemplo 269

[00467] Uma mistura de composto 269C (10 mg, 0,022 mmol) e Pd/Carbono 10% (2 mg) em MeOH (1 mL) foi agitada sob 1 atm de H_2 por 14 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para dar o (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila bruto (10 mg, 0,022 mmol, 100% de rendimento) como um óleo levemente colorido. LCMS, $[M + H]^+$ = 454,0. O éster de metila bruto foi dissolvido em THF (0,5 mL) e água (0,5 mL). $LiOH.H_2O$ (9 mg, 0,22 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em RT por 5 h. O pH da mistura foi ajustado para ~ 5 com HCl aq. 1N, então foi extraída com EtOAc (3 x 2 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em DMF e purificado por meio de LC/MS preparativa: Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: uma permanência de 0 min em B 18%, B 18-58% durante 20 min, então uma permanência de 4 min em B 100%; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura da Coluna: 25 °C. A coleta da fração foi disparada por sinais de MS. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga para dar o composto do título (Sal de TFA, 8,5 mg, 57,2% de rendimento; Pureza de LCMS= 99%). LC/MS$[M + H]^+$ = 440,5; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,62 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,06 – 1,45 (m, 10H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 76 nM.

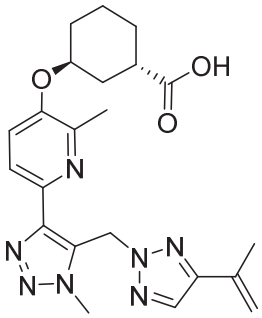
Exemplo 270. Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((4-propil-2H-

1,2,3-triazol-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico

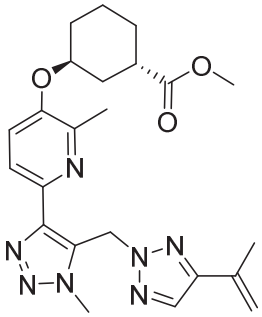


[00468] O composto do título foi sintetizado a partir de Intermediário 269A seguindo a mesma sequência que para a preparação do Exemplo 269. LCMS, $[M + H]^+$ = 440,1. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,99 – 1,42 (m, 10H), 0,85 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). (A propila -C$\underline{H_2}$- fora do triazol e α-próton do ácido carboxílico não são observados devido à supressão de água). hLPA$_1$ IC_{50} = 61 nM.

Exemplo 271. Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((4-(prop-1-en-2-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



271A. (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-((4-(prop-1-en-2-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



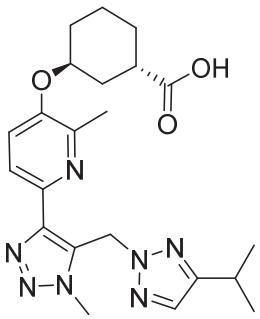
[00469] Uma mistura de 269A (24 mg, 0,049 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (21 mg, 0,12 mmol), aduto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (2 mg, 2,5 µmol) e K_3PO_4 (31 mg, 0,15 mmol) em 1,4-dioxana (1 mL) foi desgaseificada e retroabastecida com N_2 (3X). A mistura de reação foi aquecida a 70°C por 24 h, então foi esfriada para RT. A mistura foi diluída com Et_2O (5 mL) e filtrada em Celite®. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado ($SiO_2$12 g, gradiente contínuo de EtOAc de a partir 0-100% em hexano durante 12 min) para dar o composto do título (16 mg, 0,035 mmol, 72,4% de rendimento). LCMS, $[M + H]^+$ = 452,4. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,55 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,15 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,71 (dt, *J* = 5,2, 2,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,85 (tt, *J* = 10,4, 3,8 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,17 (dd, *J* = 13,9, 4,5 Hz, 1H), 2,12 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,05 – 1,55 (m, 7H).

Exemplo 271

[00470] A uma solução de 271A (3,5 mg, 7,8 µmol) em THF/água (0,5 mL cada) foi adicionado LiOH.H_2O (3 mg, 0,07 mmol). A mistura de reação foi agitada por 16 h em RT; o pH foi ajustado para ~ 5 com HCl aq. 1N. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 2 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi dissolvido em DMF e purificado por meio de LC/MS preparativa: Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: uma permanência de 0

min em B 18%, B 18-58% durante 20 min, então uma permanência de 4 min em 100% B; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura da Coluna: 25°C. A coleta da fração foi disparada por sinais de MS. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga para dar o composto do título (2,2 mg, 42,6% de rendimento; Pureza de LCMS= 100%). LCMS, $[M + H]^+$ = 438,2. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,08 – 1,40 (m, 11H). $hLPA_1$ IC_{50} = 136 nM.

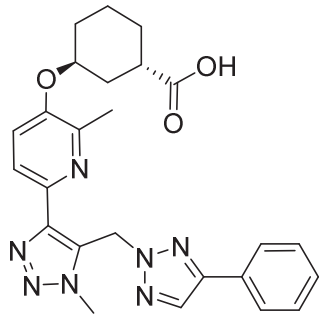
Exemplo 272. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((4-isopropil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



[00471] O composto do título foi sintetizado a partir de 269A usando a mesma sequência usada para a preparação de Exemplo 271. O composto foi purificado através de LC/MS preparativa: Coluna: Phenomenex Luna 5u C18 30 x 250 mm; Solvente A: MeCN 10% - H_2O 90% - TFA 0,1%; Solvente B: MeCN 90% - H_2O 10% - TFA 0,1%; Gradiente: B 0-100 % durante 30 min; Taxa de fluxo: 40 mL/min; Temperatura da Coluna: 25 ºC. UV detecção Comprimento de onda: 220 nm. Frações foram coletadas e concentradas para dar o composto do título (11 mg, 0,016 mmol, 56,9% de rendimento; 99% pureza através LC/MS) como um óleo incolor. LCMS, $[M + H]^+$ = 440,4. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,04 (dt, *J* = 13,9, 7,0

Hz, 1H), 2,91 (br s, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,03 (s, 8H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). $hLPA_1$ IC_{50} = 35 nM.

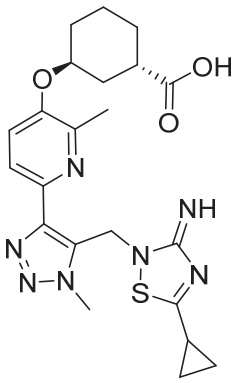
Exemplo 273. Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((4-fenil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



[00472] A uma solução de 4-fenil-2H-1,2,3-triazol (10 mg, 0,071 mmol) em THF (0,5 mL) foi adicionado NaH (6 mg de uma dispersão a 60% em óleo mineral; 0,14 mmol). A mistura foi agitada a for 5 min, depois do que Intermediário 5 (15 mg, 0,035 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 72 h em RT, depois do que THF/água (0,5 mL cada) e $LiOH.H_2O$ (2 mg, 0,05 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada por RT por 4 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi absorvido em EtOAc (2 mL)/água (1 mL) e ajustado para pH ~ 5 com HCl aq. 1N. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 2 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em DMF e purificado por meio de LC/MS preparativa: Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com NH_4OAc aq. 10 mM; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com NH_4OAc aq.10 mM; Gradiente: uma permanência de 0 min em B 15%, B 15-55% durante 25 min, então uma permanência de 4 min em B 100%; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura da Coluna: 25°C. A coleta da fração foi disparada por sinais de MS. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga para dar o composto do título (1,3 mg, 8% de rendimento; 100% pureza através

LCMS) como um óleo incolor (1,3 mg do outro regioisômero também foi isolado). LCMS, $[M + H]^+$ = 474,2. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,66 – 2,62 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,94 – 1,48 (m, 8H). hLPA$_1$ IC_{50} = 57 nM.

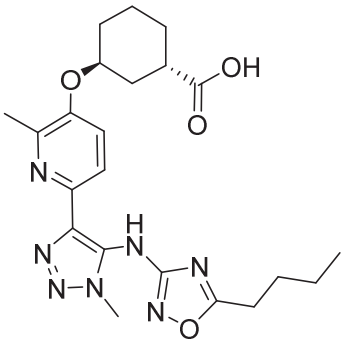
Exemplo 274. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-ciclopropil-3-imino-1,2,4-tiadiazol-2(3H)-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



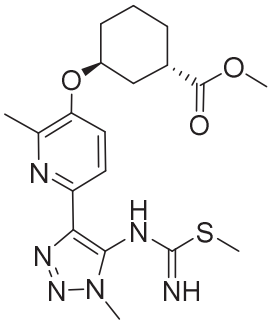
[00473] Uma mistura de Intermediário 5 (16 mg, 0,038 mmol), cloridrato de 5-ciclopropil-1,2,4-tiadiazol-3-amina (13 mg, 0,075 mmol) e iPr_2NEt (7 µL, 0,038 mmol) em DMF (0,5 mL) foi aquecida em um reator de micro-ondas a 130°C por 30 min, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em THF/água (0,5 mL cada). $LiOH.H_2O$ (8 mg, 0,19 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por RT por 5 h, então foi diluída com EtOAc (2 mL)/água (1 mL). O pH foi ajustado para ~ 5 com HCl aq. 1N. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 2 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi dissolvido em DMF e purificado por meio de LC/MS preparativa: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com NH_4OAc aq. 10 mM; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com NH_4OAc 10 mM; Gradiente: B 5-45% durante 20 min, então permanência por 4 min em B 100%; Fluxo: 20 mL/min. Frações contendo o produto dese-

jado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga para dar o composto do título (5,5 mg, 30% de rendimento; 96% pureza através LCMS) como um óleo incolor. LCMS, $[M + H]^+$ = 470,3. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,04 – 1,46 (m, 9H), 0,88 (td, J = 6,9, 4,3 Hz, 2H), 0,64 – 0,58 (m, 2H). $hLPA_1$ IC_{50} = 1000 nM.

Exemplo 275. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA



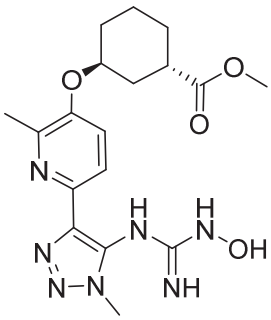
275A. (1S,3S)-3-((6-(5-((imino(metiltio)metil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



[00474] Uma mistura de Intermediário 18 (170 mg, 0,49 mmol) e 1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona (343 mg, 1,48 mmol) em DCM (6,5 mL) foi agitada em RT por 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. Amônia 2M em MeOH (6,2 mL, 12,4 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada por RT por 4 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOH (2,5 mL) e MeI (0,092 mL, 1,48 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida em um tubo selado a 50 °C por 2 h, então

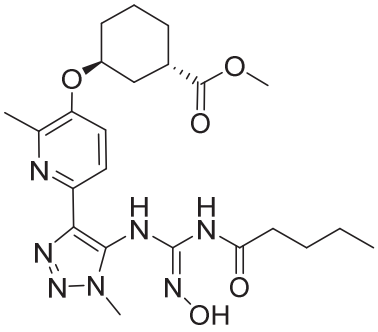
foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com $NaHCO_3$ aq. saturado (2x) e salmoura, seco (Na_2SO_4) e concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (12 g SiO_2, gradiente contínuo de EtOAc a partir de 0-100% em hexano) para dar o composto do título (143 mg, 69%) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 419,1; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,18 (br s, 2H), 4,73 - 4,67 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,84 (tt, *J*=10,4, 3,9 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,03 - 1,87 (m, 3H), 1,82 - 1,56 (m, 4H).

275B. (1S,3S)-3-((6-(5-(3-Hidroxiguanidino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



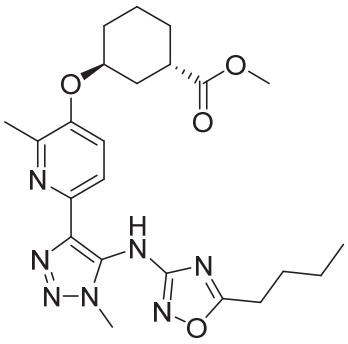
[00475] Uma mistura de 275A, iPr_2NEt (0,36 mL, 2,1 mmol) e $NH_2OH.HCl$ (71 mg, 1,02 mmol) em MeOH (3 mL) foi aquecida em um reator de micro-ondas a 140°C por 1 h, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (12 g SiO_2, gradiente contínuo de a partir de MeOH 0-10% em DCM) para dar o composto do título (163 mg, 118 %) como um sólido marrom. LCMS, $[M+H]^+$ = 404,1. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,86 - 4,81 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 4H), 1,83 - 1,62 (m, 5H).

275C. (1S,3S)-3-((6-(5-((Z)-2-Hidróxi-3-pentanoilguanidino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



[00476] A uma solução de 275B (70 mg, 0,17 mmol), ácido pentanoico (18 mg, 0,17 mmol) e iPr_2NEt (36 μL, 0,21 mmol) em MeCN (1 mL) foi adicionado HATU (79 mg, 0,21 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 18 h, então foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (4 g SiO_2, gradiente contínuo de EtOAc de a partir 0-100% em hexano) para dar o composto do título (32 mg, 38%) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 488,3.

275D. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila, sal de 2 TFA



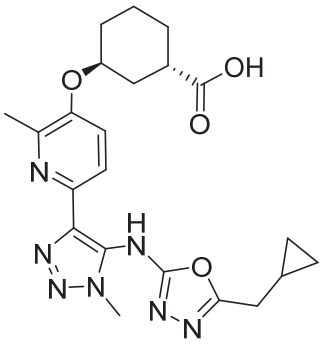
[00477] Uma mistura de 275C (32 mg, 0,066 mmol) e HOAc (0,75 μL, 0,013 mmol) em tolueno (2 mL) foi aquecida em um tubo selado a 110 °C por 18 h, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado através de HPLC preparativa: Coluna: Sunfire Prep C18 OBD 5u 30 x 100 mm; Fase móvel A: MeCN 10% - H_2O 90% - TFA 0,1%; Fase móvel B: MeCN 90% - H_2O 10% - TFA 0,1%; Gradiente: B 20-100% durante 12 min; Fluxo: 40 mL/min) para dar o composto do título (12 mg, 26%) como um sólido branco. LCMS,

$[M+H]^+$ = 470,2. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (s, 2H), 4,97 - 4,88 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,88 - 2,75 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 2,02 - 1,89 (m, 3H), 1,81 - 1,62 (m, 6H), 1,38 (dq, *J*=15,0, 7,5 Hz, 2H), 0,95 (t, *J*=7,4 Hz, 3H).

Exemplo 275

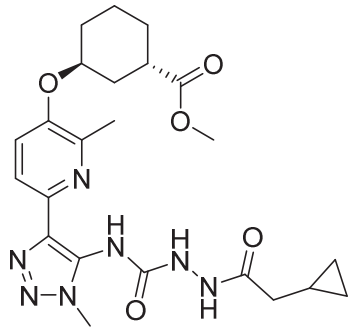
[00478] A uma solução de 275D (12 mg, 0,017 mmol) em THF (2 mL)/água (1 mL) foi adicionado LiOH aq. 2M (0,043 mL, 0,086 mmol). A mistura de reação foi agitada em RT por 18 h; o pH foi ajustado com HCl aq. 1N para ~4. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas ($MgSO_4$) e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa: Coluna: Sunfire Prep C18 OBD 5u 30 x 100 mm; Fase móvel A: MeCN10% - H_2O 90% - TFA 0,1%; Fase móvel B: MeCN 90% - H_2O 10% - TFA 0,1%; Gradiente: B 20-100% durante 12 min; Fluxo: 40 mL/min para dar o composto do título (2,5 mg, 22%) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 456,1. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,84 - 7,78 (m, 2H), 4,97 - 4,89 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,83 - 2,77 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 3H), 1,82 - 1,63 (m, 6H), 1,43 - 1,33 (m, 2H), 0,95 (t, *J*=7,4 Hz, 3H). $hLPA_1$ IC_{50} = 18 nM.

Exemplo 276. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA



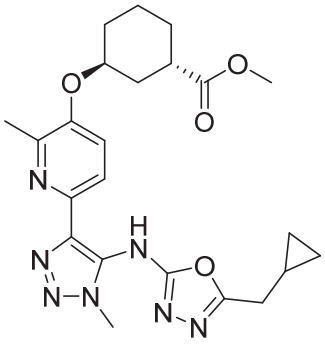
276A. (1S,3S)-3-((6-(5-(2-(2-Ciclopropilacetil)hidrazino-1-

carboxamido)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



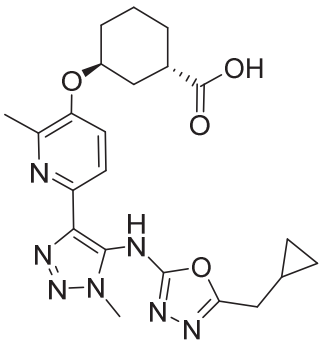
[00479] A uma mistura de 0º C de Intermediário 18 (30 mg, 0,087 mmol) e $NaHCO_3$ (0,022 g, 0,26 mmol) em DCM/MeCN (1 mL cada) foi adicionado fosgeno 20% em tolueno (0,14 mL, 0,26 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0°C por 30 min, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em DCM/MeCN (1 mL cada), e a essa solução (esfriada para 0°C) foram adicionados 2-ciclopropilacetoidrazida (0,030 g, 0,26 mmol) e Et_3N (0,024 mL, 0,17 mmol). A mistura nebulosa resultante foi agitada a 0°C por 30 min, em RT por 18 h e a 65°C por 36 h, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado (4 g SiO_2, gradiente contínuo de EtOAc de a partir de 0-100% em Hexanos) para dar o composto do título (13 mg, 31%) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 486,2. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (br s, 1H), 8,29 (br s, 2H), 7,83 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,70 - 4,62 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,90 - 2,70 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,33 - 2,07 (m, 3H), 2,02 - 1,81 (m, 3H), 1,79 - 1,55 (m, 4H), 1,13 - 0,89 (m, 1H), 0,65 - 0,54 (m, 2H), 0,28 - 0,14 (m, 2H).

276B. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(Ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila, sal de 2 TFA



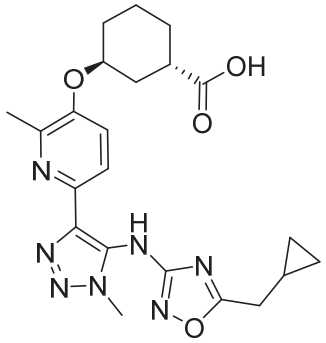
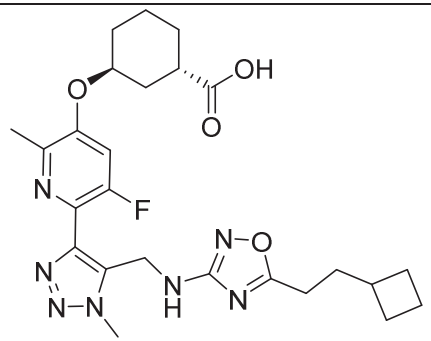
[00480] Uma mistura de 276A (13 mg, 0,027 mmol), Et_3N (11 μL, 0,080 mmol) e 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (50% em EtOAc, 0,048 mL, 0,080 mmol) em MeCN (1 mL) foi aquecida a 100 °C por 30 min, então a 135 °C por 30 min em um reator de micro-ondas, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (Coluna: Sunfire Prep C18 OBD 5u 30 x 100mm; Fase móvel A: 10% MeCN-90% H_2O- 0,1% TFA; Fase móvel B: 90% MeCN-10% H_2O- 0,1% TFA; Gradiente: B 20-100% durante 12 min; Fluxo: 40 mL/min) para dar o composto do título (3 mg, 16%) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 468,1. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,95 - 4,91 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,73 - 3,67 (m, 3H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,67 - 2,50 (m, 5H), 2,18 - 2,05 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 3H), 1,84 - 1,61 (m, 4H), 0,95 - 0,86 (m, 1H), 0,54 - 0,47 (m, 2H), 0,24 - 0,16 (m, 2H).

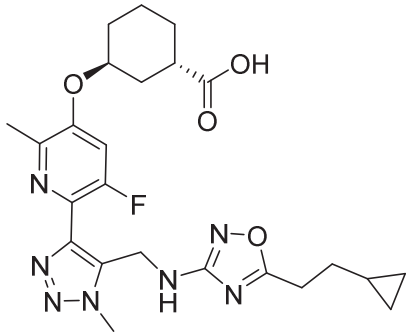
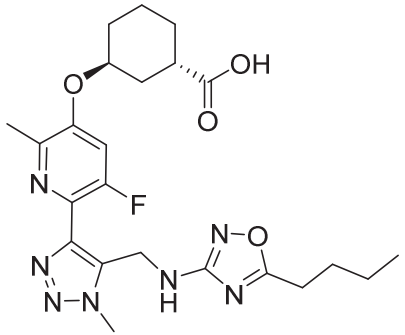
Exemplo 276. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino) -1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de 2 TFA

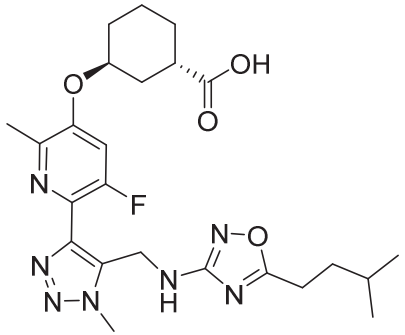
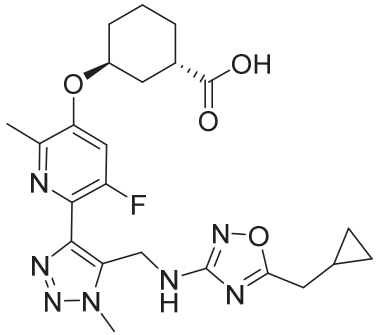


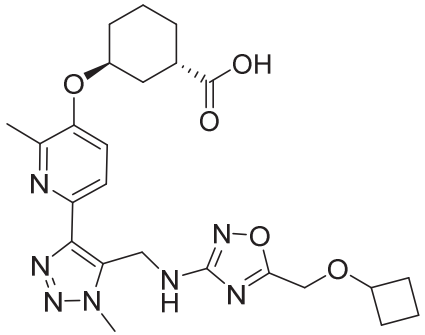
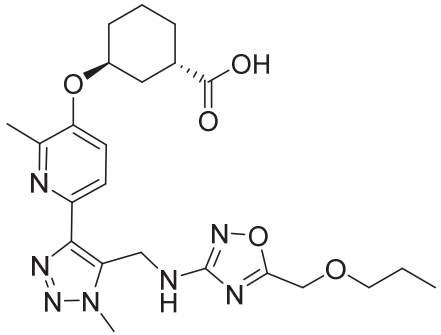
[00481] O composto do título (1,7 mg, 53%, sólido branco) foi preparado a partir de 276B de acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 275. LCMS, $[M+H]^+$ = 454,1. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,10 - 4,93 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,58 - 2,49 (m, 5H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 2,05 - 1,87 (m, 3H), 1,82 - 1,63 (m, 4H), 0,94 - 0,85 (m, 1H), 0,55 - 0,45 (m, 2H), 0,23 - 0,15 (m, 2H). $hLPA_1$ IC_{50} = 446 nM.

[00482] O Exemplo que segue foi sintetizado de acordo com os procedimentos como indicado.

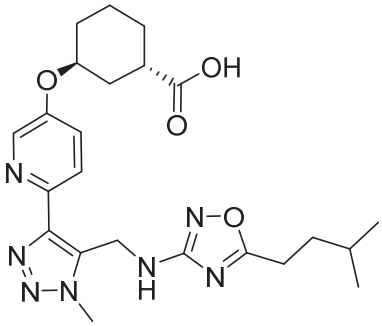
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
277	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(Ciclo-propilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]amino}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi}ciclo-hexano-1-carboxílico, sal de bis TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 454,3; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ7,81 - 7,74 (m, 2H), 4,90 - 4,85 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,70 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 2,02 - 1,86 (m, 3H), 1,81 - 1,61 (m, 4H), 1,13 - 1,01 (m, 1H), 0,61 - 0,53 (m, 2H), 0,29 - 0,20 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 33 nM.	Exemplo 275
278	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-ciclobutiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-flúor-2-metilpiridin-3-il) óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 514; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, *J*=12,2 Hz, 1H), 7,15 (t, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,64 (br d, *J*=5,5 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,61 - 2,56 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 3H), 1,81 - 1,53 (m, 13H); $hLPA_1$ IC_{50} = 30 nM.	Exemplo 42; intermediário 20

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
279	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-ciclopropil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-flúor-2-metilpiridin-3-il) óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 500; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (d, *J*=12,2 Hz, 1H), 7,14 (br t, *J*=5,6 Hz, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,63 (br d, *J*=5,5 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,74 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,96 - 1,76 (m, 4H), 1,67 - 1,47 (m, 6H), 0,75 - 0,63 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), 0,00 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 51 nM.	Exemplo 42; intermediário 20
280	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-flúor-2-metilpiridin-3-il) óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ =.488; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (d, *J*=12,2 Hz, 1H), 7,16 (br t, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,64 (br d, *J*=5,5 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,68 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 3H), 1,68 - 1,50 (m, 6H), 1,30 (m, 2H), 0,86 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 143 nM.	Exemplo 42; intermediário 20

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
281	 ácido (1S,3S)-3-((5-flúor-6-(5-(((5-Isopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il) óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 502; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 (d, *J*=12,2 Hz, 1H), 7,13 (t, *J*=5,3 Hz, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,62 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,68 - 2,62 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,89 - 1,76 (m, 3H), 1,66 - 1,45 (m, 7H), 0,84 (d, *J*=5,5 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 67 nM.	Exemplo 42
282	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(ciclopropilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-flúor-2-metil-piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 486; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (d, *J*=12,2 Hz, 1H), 7,18 (br t, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,64 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,60 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 3H), 1,67 - 1,46 (m, 4H), 1,05 - 0,93 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,18 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 236 nM.	Exemplo 42; intermediário 20

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
283	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(ciclobutoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, Sal de TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 498; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 4,83 - 4,77 (m, 3H), 4,47 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,01 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 5H), 1,66 - 1,39 (m, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 19 nM.	Exemplo 285
284	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5-(propoximetil)-1,2,4-oxadi-azol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, Sal de TFA	LCMS, $[M+H]^+$ = 486; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,83 - 4,76 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,46 (m, 6H), 0,85 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 24 nM.	Exemplo 285

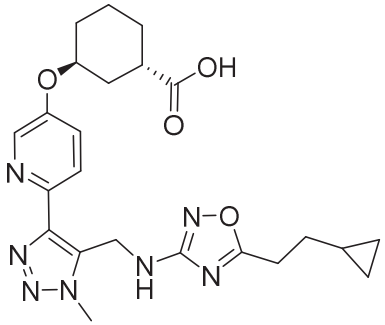
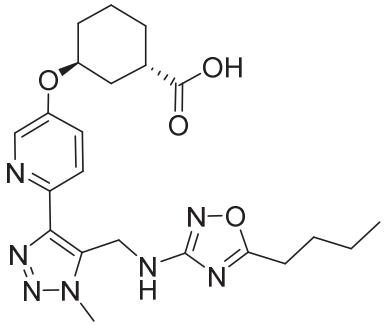
Exemplo 285. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Isopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico

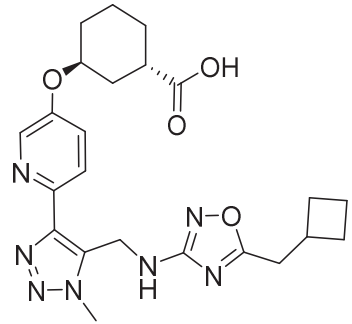
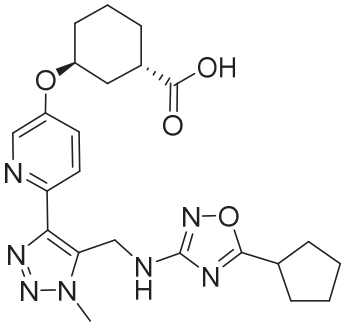


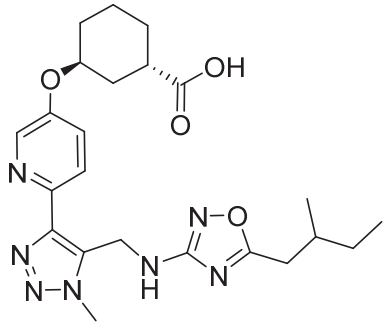
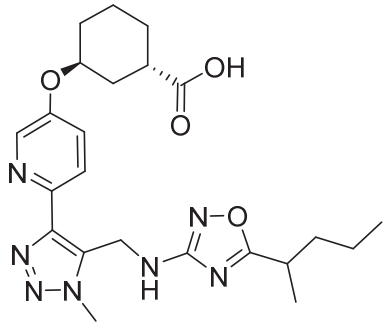
[00483] A uma solução de Intermediário 21 (32 mg, 0,093 mmol), 5-Isopentil-1,2,4-oxadiazol-3-amina (14,4 mg, 0,093 mmol) em MeOH (1 mL) foi adicionado HOAc (0,027 mL, 0,46 mmol). A reação foi aquecida a 65ºC por 2 h, então foi esfriada para RT, depois do que $NaBH_3CN$ (12 mg, 0,19 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por RT por 18 h; $NaHCO_3$ aq. sat. foi então adicionado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada *in vacuo*; produto LCMS $[M + H]^+$ = 484,2. O resíduo foi dissolvido em THF/MeOH (0,5 mL cada) e LiOH aq. 2M (0,13 mL, 0,25 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em RT por 3 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em H_2O (1 mL) e o pH foi ajustado com HCl aq. 1N para ~3 e extraído com EtOAc (2 x 1 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1 mL), secos ($MgSO_4$) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa: Coluna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Coluna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com TFA 0,1%; Gradiente: 50-90% B durante 20 min, então uma permanência de 5 min em B 100%; Fluxo: 20 mL/min. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentrados *in vacuo* através de evaporação centrífuga para dar o composto do título (bis-Sal de

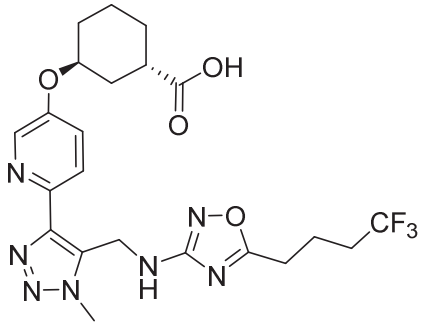
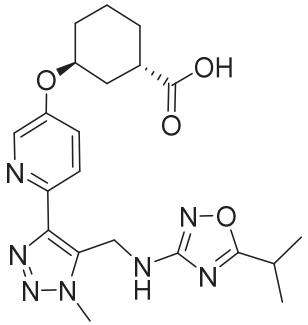
TFA) como um sólido incolor (18,5 mg, 0,026 mmol, 41,9% de rendimento). LCMS, $[M + H]^+$ = 470,2; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (br d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,09 (br d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J*=8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,67 (br s, 1H), 4,60 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 2,84 (dq, *J*=8,8, 4,4 Hz, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 2H), 2,11 - 1,79 (m, 4H), 1,78 - 1,48 (m, 7H), 0,84 (d, *J*=6,4 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 93 nM.

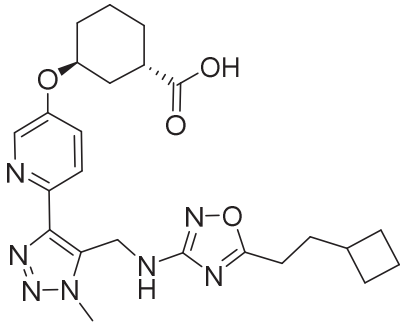
[00484] Os Exemplos listados na tabela que segue foram preparados usando a mesma sequência sintética e os mesmos intermediários que descrito para a síntese do Exemplo 285 (e também como descrito na sequência sintética mostrada no Esquema 1).

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
286	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-ciclopropil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 468,3; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (br s, 1H), 8,12 (br d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,31 (m, 1H), 5,78 (br s, 1H), 4,70 (br s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,86 (dq, *J*=8,8, 4,3 Hz, 1H), 2,76 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,15 - 1,82 (m, 4H), 1,81 - 1,50 (m, 6H), 0,79 - 0,57 (m, 1H), 0,43 - 0,30 (m, 2H), -0,01 (d, *J*=5,3 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 10 nM.
287	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 456,2; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,54 (br s, 1H), 8,21 (br d, J=9,0 Hz, 1H), 7,64 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 4,79 (br d, J=2,6 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,30 (s, 3H), 2,74 (br t, J=7,6 Hz, 2H), 1,52-2,27 (m, 10H), 1,20-1,50 (m, 3H), 0,95 (br t, J=7,2 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 124 nM.

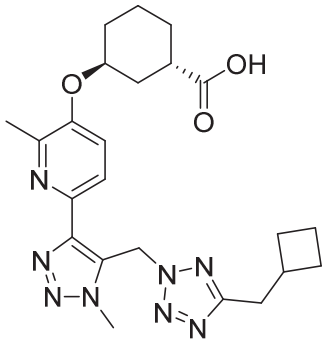
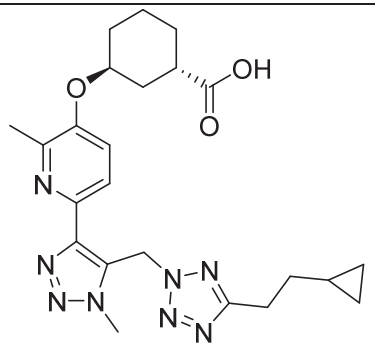
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
288	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(Ciclobutilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ =468,1; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 8,11 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J*=8,8, 2,9 Hz, 1H), 6,22 (br s, 1H), 4,78 - 4,66 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,87 (tt, *J*=8,5, 4,3 Hz, 1H), 2,77 - 2,72 (m, 2H), 2,65 (dt, *J*=15,3, 7,8 Hz, 1H), 2,22 - 1,48 (m, 14H); $hLPA_1$ IC_{50} = 34,1nM.
289	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-Ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ =468,1; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,37 (br s, 1H), 8,00 (br d, J=8,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,91-7,26 (m, 1H), 4,77 (br d, J=4,5 Hz, 3H), 4,12 (s, 3H), 3,05-3,35 (m, 1H), 2,69 (br s, 1H), 1,99 (br d, J=8,6 Hz, 3H), 1,47-1,92 (m, 13H); $hLPA_1$ IC_{50} = 50,7 nM.

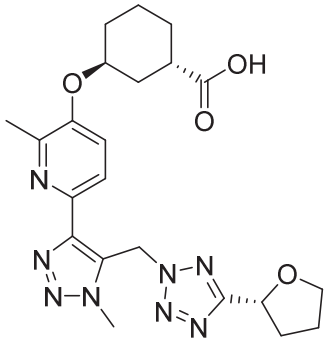
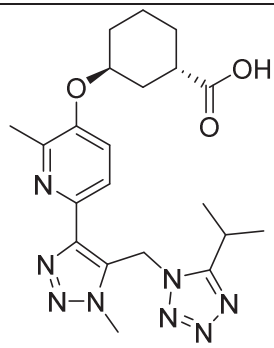
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
290	 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((5-(2-metilbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, racemato	LCMS, $[M + H]^+$ =470,2; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 8,26 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J*=9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,77 (br s, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,01 - 2,85 (m, 1H), 2,74 (dd, *J*=15,0, 6,2 Hz, 1H), 2,65 - 2,51 (m, 1H), 2,30 - 2,11 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,98 - 1,75 (m, 6H), 1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 1H), 1,33 - 1,19 (m, 1H), 0,99 - 0,87 (m, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 37,3 nM.
291	 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((5-(pentan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico, racemato	LCMS, $[M + H]^+$ =470,1; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 8,20 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J*=9,0, 2,9 Hz, 1H), 6,17 (br s, 1H), 4,80 (br d, *J*=3,5 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,04 - 2,87 (m, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 2,00 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,47 (m, 6H), 1,31 (d, *J*=7,0 Hz, 5H), 0,91 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 59,4 nM.

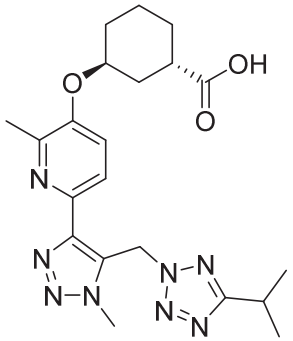
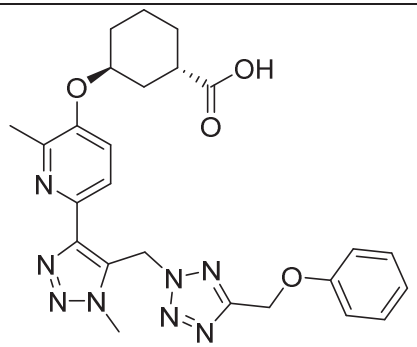
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
292	 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((5-(4,4,4-trifluorbutil)-1,2,4-oxadi-azol-3-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ =510,2; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,36 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,20 (br t, J=5,6 Hz, 1H), 4,77 (br d, J=5,8 Hz, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,82 (br t, J=7,5 Hz, 2H), 2,65 (br d, J=3,4 Hz, 1H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,92-2,03 (m, 1H), 1,73-1,90 (m, 5H), 1,66 (br d, J=9,5 Hz, 2H), 1,44-1,59 (m, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 48,7 nM.
293	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 442,0; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,37 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,05 (br t, J=5,8 Hz, 1H), 4,78 (br d, J=5,6 Hz, 3H), 4,12 (s, 3H), 3,05 (dt, J=13,9, 6,9 Hz, 1H), 2,66-2,75 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,75-1,93 (m, 3H), 1,69 (br d, J=8,2 Hz, 2H), 1,56 (br d, J=10,7 Hz, 2H), 1,23 (d, J=6,9 Hz, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 613 nM.

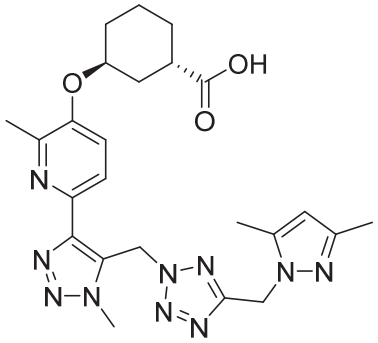
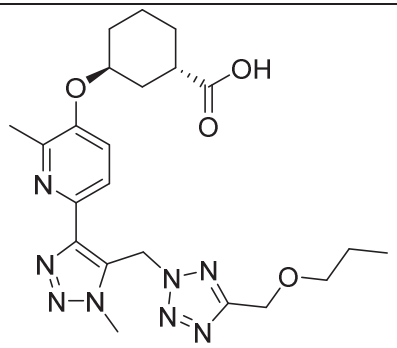
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
294	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-Ciclobutil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 482,2; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,23 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J*=9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,92 - 6,53 (m, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,02 - 2,88 (m, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 2H), 2,37 - 2,21 (m, 1H), 2,20 - 1,99 (m, 4H), 1,98 - 1,75 (m, 9H), 1,73 - 1,53 (m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 33,4 nM.

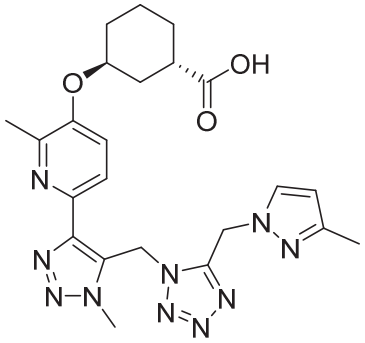
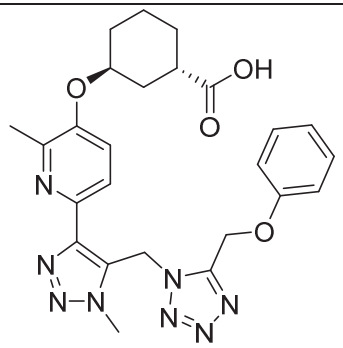
[00485] Os Exemplos que seguem foram sintetizados de acordo com os procedimentos descritos para a preparação dos Exemplos 105 e 106.

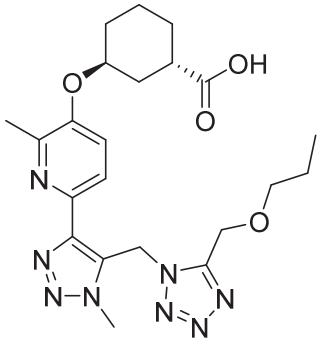
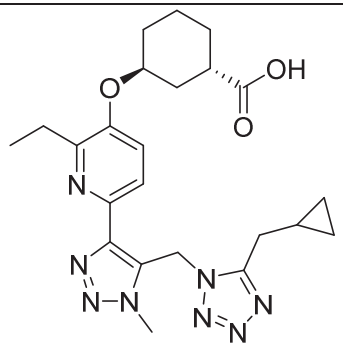
	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
295	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(Ciclobutil-metil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 467,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,45 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,85 (br d, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,03 - 1,44 (m, 14H); $hLPA_1$ IC_{50} = 102 nM.
296	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(2-ciclopropil-etil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 467,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,45 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,84 (br t, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 3H), 1,64 - 1,44 (m, 6H), 0,67 - 0,60 (m, 1H), 0,28 (br d, *J*=7,6 Hz, 2H), -0,06 (br d, *J*=4,3 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 96 nM.

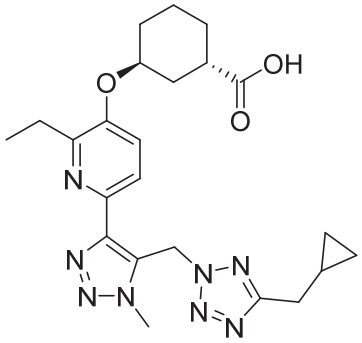
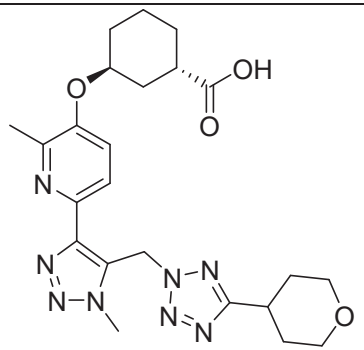
	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
297	 ácido (1S,3S)-3-({2-metil-6-[1-metil-5-({5-[(2R)-oxolan-2-il]-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il}metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-3-il}óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 469; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,39 (br d, *J*=15,3 Hz, 1H), 6,25 (br d, *J*=15,3 Hz, 1H), 5,41 (br t, *J*=6,6 Hz, 1H), 4,77 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,85 - 3,76 (m, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 3H), 1,87 - 1,73 (m, 3H), 1,65 - 1,44 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 92 nM.
298	 ácido (1S,3S)-3-{[2-metil-6-(1-metil-5-{[5-(propan-2-il)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 441,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,51 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,56 - 3,47 (m, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 3H), 1,66 - 1,46 (m, 4H), 1,21 (br t, *J*=5,8 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 96 nM.

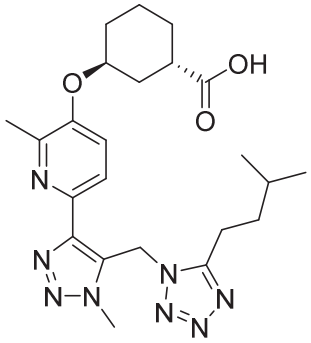
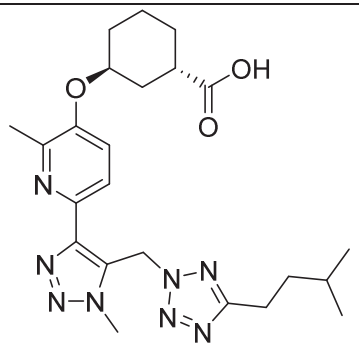
	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
299	 ácido (1S,3S)-3-{[2-metil-6-(1-metil-5-{[5-(propan-2-il)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il]óxi}ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 441,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,67 - 1,44 (m, 4H), 1,25 (d, *J*=7,0 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 99 nM.
300	 ácido (1S,3S)-3-{[2-metil-6-(1-metil-5-{[5-(fenoximetil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il]óxi}ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 505,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,45 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,02 - 6,90 (m, 3H), 6,57 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 3H), 1,64 - 1,43 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 98 nM.

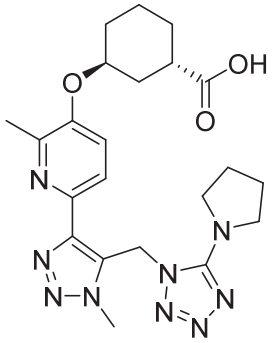
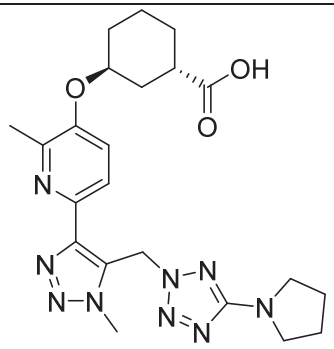
	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
301	 ácido (1S,3S)-3-({6-[5-({5-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il}metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metilpiridin-3-il}óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 506,9; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,89 (s, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 3H), 1,63 - 1,43 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 963 nM.
302	 ácido (1S,3S)-3-{[2-metil-6-(1-metil-5-{[5-(propoximetil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 471,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,44 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,86 - 1,70 (m, 4H), 1,61 - 1,42 (m, 6H), 0,76 (br t, *J*=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 63 nM.

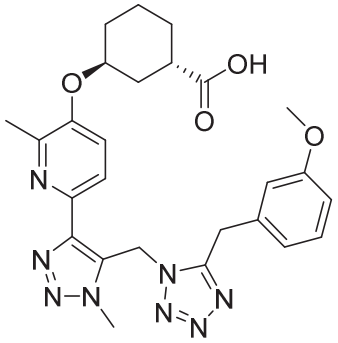
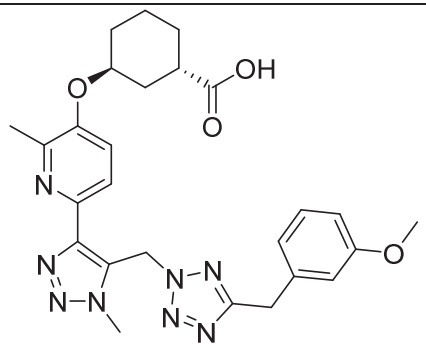
	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
303	 ácido (1S,3S)-3-({2-metil-6-[1-metil-5-({5-[(3-metil-1H-pirazol-1-il) metil]-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il} metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-3-il}óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 493,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,40 (br s, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 3H), 1,63 - 1,42 (m, 4H); hLPA$_1$ IC_{50} = 951 nM.
304	 ácido (1S,3S)-3-{[2-metil-6-(1-metil-5-{[5-(fenoximetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ =505; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,35 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,84 (br d, *J*=7,9 Hz, 2H), 6,46 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,69 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,63 - 1,42 (m, 4H); hLPA$_1$ IC_{50} = 124 nM.

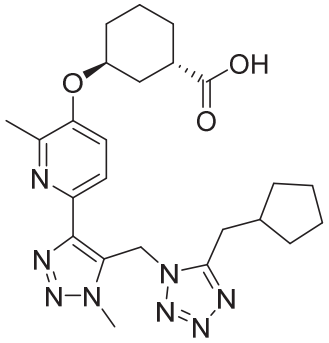
	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
305	 ácido (1S,3S)-3-{[2-metil-6-(1-metil-5-{[5-(propoximetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 471,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,29 (br t, *J*=6,6 Hz, 2H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 3H), 1,63 - 1,39 (m, 6H), 0,76 (br t, *J*=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 243 nM.
306	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(ciclopropil-metil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 467,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,51 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,84 - 2,72 (m, 4H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,67 - 1,43 (m, 4H), 1,13 (t, *J*=7,5 Hz, 3H), 1,04 - 0,95 (m, 1H), 0,44 (br d, *J*=7,9 Hz, 2H), 0,08 (br d, *J*=4,6 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 205 nM.

	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
307	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(ciclopropil-metil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 467; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 4H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,64 - 1,44 (m, 4H), 1,19 (br t, *J*=7,5 Hz, 3H), 1,06 - 0,98 (m, 1H), 0,43 (br d, *J*=7,9 Hz, 2H), 0,16 (br d, *J*=4,6 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 32 nM.
308	 ácido (1S,3S)-3-{[2-metil-6-(1-metil-5-{[5-(oxan-4-il)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il]óxi}ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 483,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,88 - 3,80 (m, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,45 (m, 11H); $hLPA_1$ IC_{50} = 714 nM.

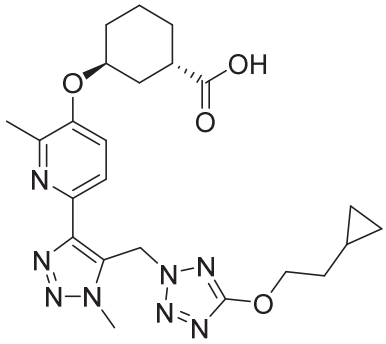
	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
309	 ácido (1S,3S)-3-{[2-metil-6-(1-metil-5-{[5-(3-metilbutil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 469,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,84 - 2,77 (m, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,65 - 1,37 (m, 7H), 0,75 (d, *J*=6,4 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 191 nM.
310	 ácido (1S,3S)-3-{[2-metil-6-(1-metil-5-{[5-(3-metilbutil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 469,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,76 (br t, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,64 - 1,42 (m, 7H), 0,84 (d, *J*=6,1 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 24 nM.

	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
311	 ácido (1S,3S)-3-{[2-metil-6-(1-metil-5-{[5-(pirrolidin-1-il)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 468,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,46 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,07 (br d, *J*=6,4 Hz, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,99 - 1,86 (m, 6H), 1,83 - 1,72 (m, 3H), 1,63 - 1,43 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 605 nM.
312	 ácido (1S,3S)-3-{[2-metil-6-(1-metil-5-{[5-(pirrolidin-1-il)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 468,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,46 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,35 (br d, *J*=1,8 Hz, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,32 - 3,25 (m, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,91 - 1,73 (m, 8H), 1,65 - 1,44 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 234 nM.

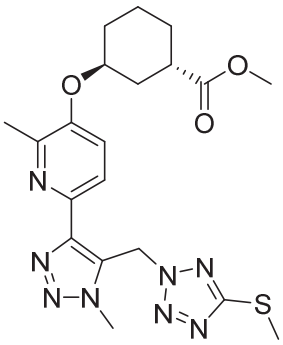
	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
313	 ácido (1S,3S)-3-({6-[5-({5-[(3-metóxi-fenil)metil]-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il}metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metilpiridin-3-il}óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 519,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,17 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,80 (br d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,68 - 6,58 (m, 2H), 6,32 (br d, *J*=6,1 Hz, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,31 (s, 2H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 3H), 1,65 - 1,47 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 277 nM.
314	 ácido (1S,3S)-3-({6-[5-({5-[(3-metóxi-fenil)metil]-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il}metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metilpiridin-3-il}óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 519,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,16 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 3H), 6,50 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,16 - 4,11 (m, 5H), 3,67 (s, 3H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,72 (m, 3H), 1,65 - 1,44 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 12 nM.

	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos
315	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(Ciclopentil-metil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $(M+H)^+$ = 480,9; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,96 - 2,89 (m, 1H), 2,84 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,66 - 1,38 (m, 11H); $hLPA_1$ IC_{50} = 154 nM.

Exemplo 316. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(2-ciclopropiletóxi)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico

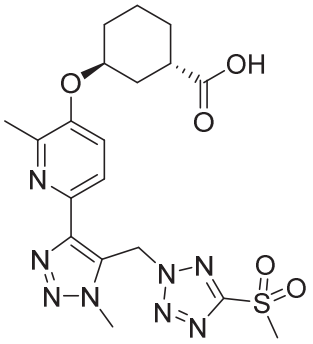


316A. (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-((5-(metiltio)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



[00486] Uma mistura de Intermediário 5 (1,80 g, 4,25 mmol), 5-(metiltio)-2H-tetrazol (1,09 g, 9,35 mmol) e iPr_2NEt (3,0 mL, 17,0 mmol) em 1,4-dioxana (10 mL) foi aquecida a 100°C por 1 h em um reator de micro-ondas, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (80 g SiO_2, gradiente contínuo de EtOAc de a partir de 0-100% em hexano durante 15 min, 60 mL/min) para dar o composto do título como um óleo viscoso incolor (1,14 g, 59%). LCMS, $[M+H]^+$ = 459,1,

316B. Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((5-(metilsulfonil)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



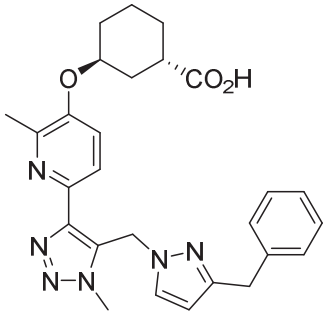
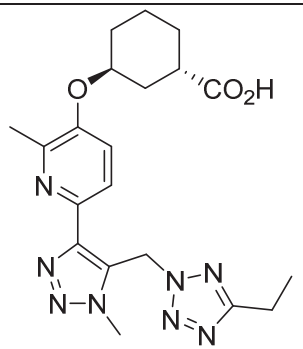
[00487] A uma solução de 316A (0,360 g, 0,785 mmol) em THF (3 mL) e MeOH (1 mL) foi adicionado LiOH aq. 4 M (0,981 mL, 23,9 mmol). A reação foi agitada por RT por 2 h, depois do que oxona (0,531 g, 0,864 mmol) e água/MeOH (1 mL cada) foram adicionadas. A reação foi agitada de um dia para o outro a RT, então foi filtrada; o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa: coluna Phenomenex Axia Luna (30 x 75 mm); B 0-100% durante 15 min, então tempo de permanência de B de 3 min @ 40 mL/min; Solvente A = MeCN 10%, H_2O 90%, TFA 0,10%; Solvente B = MeCN 90%, H_2O 10%, TFA 0,10%) para dar o composto do título como um óleo viscoso incolor (0,211 g, 56%). LCMS, $[M+H]^+$ = 477,2.

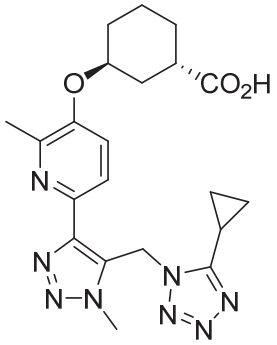
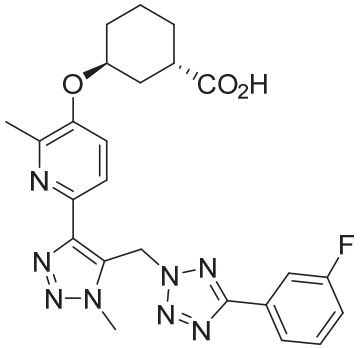
Exemplo 316

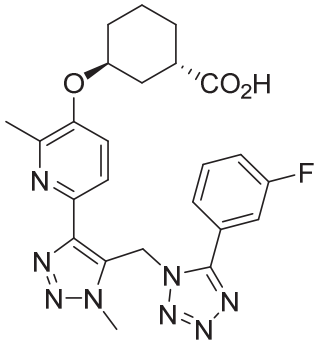
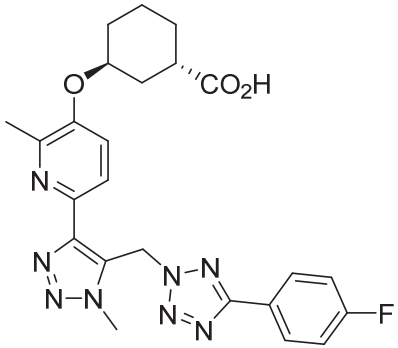
[00488] A uma solução em RT de 316B (15 mg, 0,031 mmol) e 2-ciclopropiletan-1-ol (0,008 mg, 0,094 mmol) em THF (0,32 mL) foi adicionado 0,5 M $KN(TMS)_2$ em tolueno (0,264 mL, 0,132 mmol) em gotas. A reação foi agitada de um dia para o outro em RT, então foi dividida entre DCM e HCl aq. 1N, e a mistura resultante foi agitada a RT por 15 min. O pH foi ajustado para ~3-4 com HCl aq. 1N. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa: Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O:10 mM aq. NH_4OAc; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O:10 mM aq. NH_4OAc; Gradiente: uma permanência de 0 min em B 15%, B 15-55% durante 20 min, então uma permanência de 4 min em B 100%; Taxa de fluxo:

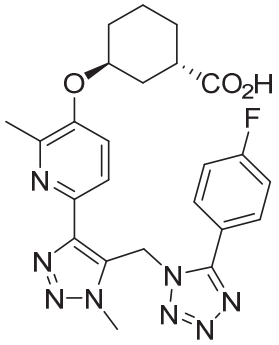
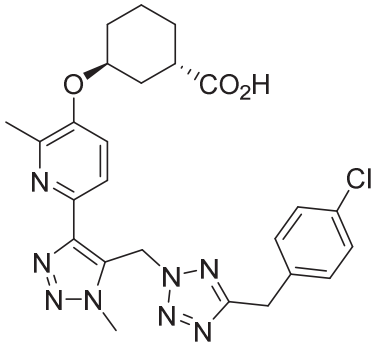
20 mL/min; Temperatura da Coluna: 25 C. A coleta da fração foi disparada por sinais de MS. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga. O composto do título foi obtido como um óleo viscoso incolor (10 mg, 62%). LCMS, $[M+H]^+$ = 483,32. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,31 (t, *J*=6,6 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,99 (br d, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,84 (br d, *J*=11,3 Hz, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,58 (q, *J*=6,6 Hz, 4H), 1,55 - 1,42 (m, 2H), 0,72 (br d, *J*=7,0 Hz, 1H), 0,39 - 0,34 (m, 2H), 0,06 - 0,02 (m, 2H). $hLPA_1$ IC_{50} = 22 nM.

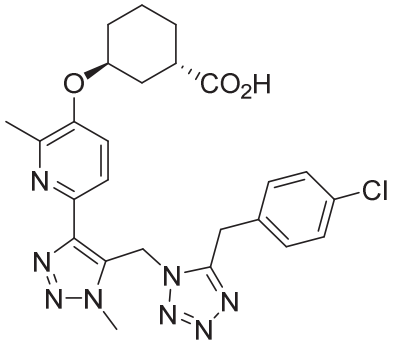
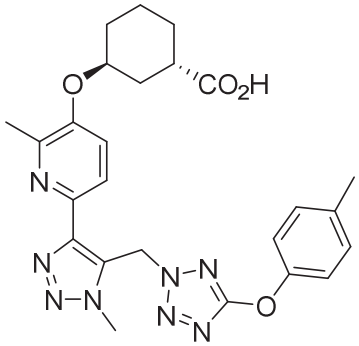
[00489] Os Exemplos que seguem foram sintetizados de acordo com os procedimentos descritos para a preparação dos Exemplos como especificado na tabela.

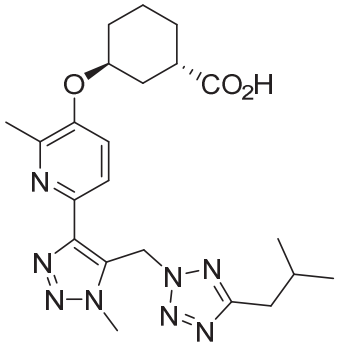
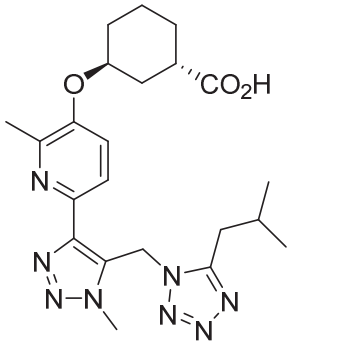
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
317	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-benzil-1H-pirazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo- hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 487,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (br s, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,30 - 7,14 (m, 6H), 7,00 (br d, *J*=7,0 Hz, 1H), 6,06 - 5,85 (m, 4H), 4,78 (br s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,10 - 4,04 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,54 (br s, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,04 (br s, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 63 nM.	Exemplo 80
318	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-etil-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 427,0; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,81 (q, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,01 (br d, *J*=13,6 Hz, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 3H), 1,71 - 1,45 (m, 4H), 1,24 (t, *J*=7,6 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 414 nM.	Exemplos 105,106

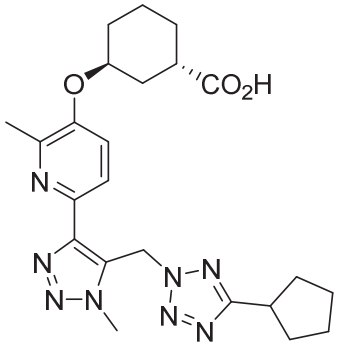
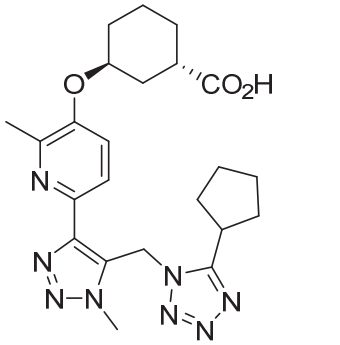
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
319	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 439,0; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,92 (br d, *J*=5,5 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,06 - 1,41 (m, 8H), 1,08 (br d, *J*=8,2 Hz, 2H), 0,99 (br s, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 673 nM.	Exemplos 105,106
320	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(3-flúor-fenil)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 493,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,76 (br d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,60 (q, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,38 (br t, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,98 (br d, *J*=13,4 Hz, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 3H), 1,66 - 1,42 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 58 nM.	Exemplos 105,106

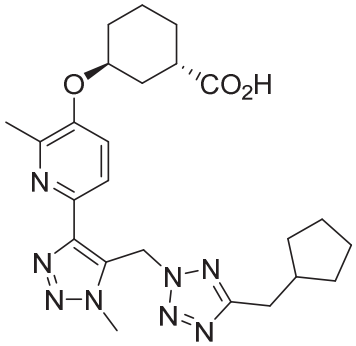
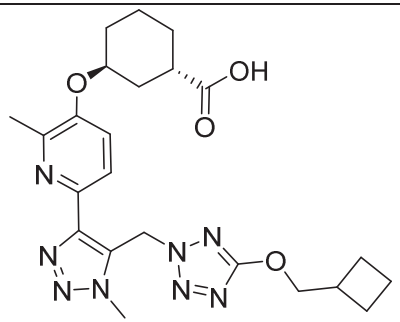
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
321	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(3-flúor-fenil)-1H-tetrazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 493,0; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,56 (m, 3H), 7,45 (br t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,71 (br s, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 3H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,00 - 1,79 (m, 5H), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 1,62 - 1,37 (m, 4H); hLPA$_1$ IC_{50} = 428 nM.	Exemplos 105,106
322	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(4-flúor-fenil)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 492,9; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (br t, *J*=6,9 Hz, 2H), 7,87 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,45 (br d, *J*=8,7 Hz, 1H), 7,36 (br t, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,60 (s, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,62 (br t, *J*=10,1 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,99 (br d, *J*=13,5 Hz, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 3H), 1,70 - 1,43 (m, 4H); hLPA$_1$ IC_{50} = 243 nM.	Exemplos 105,106

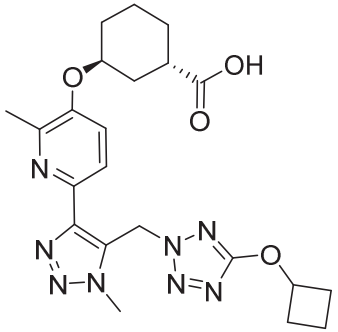
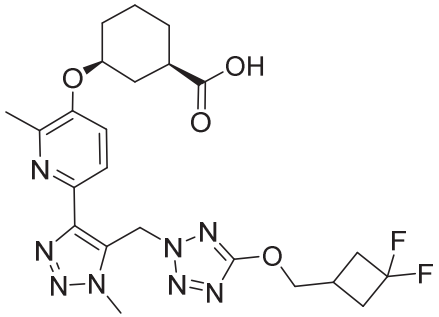
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
323	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(4-flúor-fenil)-1H-tetrazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 493,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (br t, *J*=6,9 Hz, 2H), 7,76 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 3H), 6,37 (s, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,55 (s, 1H), 2,00 - 1,67 (m, 7H), 1,62 - 1,37 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 414 nM.	Exemplos 105,106
324	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(4-cloro-benzil)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 523,1 ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,24 (br d, *J*=8,2 Hz, 2H), 6,54 - 6,45 (m, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (br d, *J*=13,1 Hz, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 3H), 1,67 - 1,43 (m, 4H), 1 protón está em área de supressão de água; $hLPA_1$ IC_{50} = 38 nM.	Exemplos 105,106

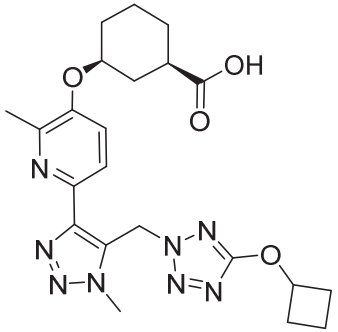
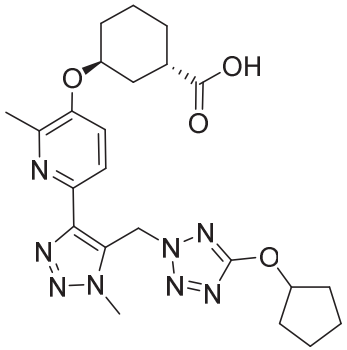
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
325	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(4-cloro-benzil)-1H-tetrazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 523,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,09 (br d, *J*=8,2 Hz, 2H), 6,36 - 6,24 (m, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,61 (br t, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,00 (br d, *J*=13,7 Hz, 1H), 1,89 - 1,71 (m, 3H), 1,67 - 1,42 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 167 nM.	Exemplos 105,106
326	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((5-(p-tolilóxi)-2H-tetrazol-2-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 505,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,20 (br d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,08 (br d, *J*=8,4 Hz, 2H), 6,45 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,01 (br d, *J*=13,3 Hz, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,44 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 23 nM.	Exemplo 316

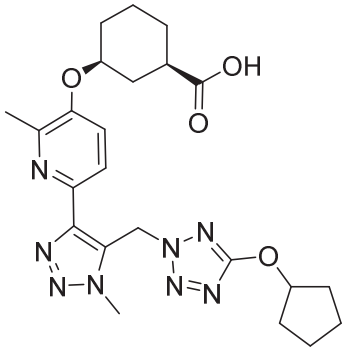
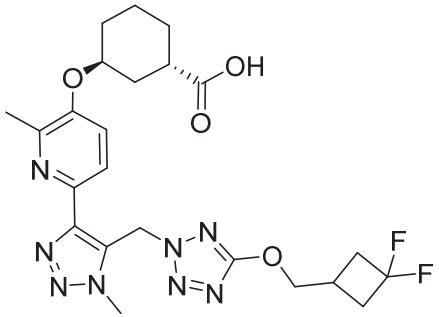
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
327	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-isobutil-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 455,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,71 - 2,57 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,06 - 1,71 (m, 5H), 1,67 - 1,43 (m, 4H), 0,83 (d, *J*=6,7 Hz, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 28 nM.	Exemplos 105,106
328	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-isobutil-1H-tetrazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 455,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,76 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,60 (br t, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 - 1,93 (m, 2H), 1,90 - 1,72 (m, 3H), 1,67 - 1,42 (m, 4H), 0,77 (d, *J*=6,4 Hz, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 118 nM.	Exemplos 105,106

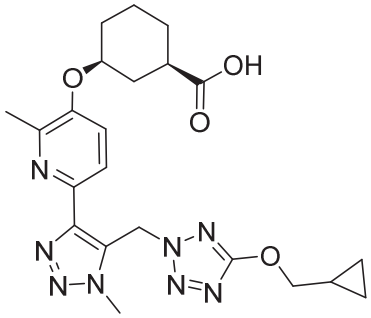
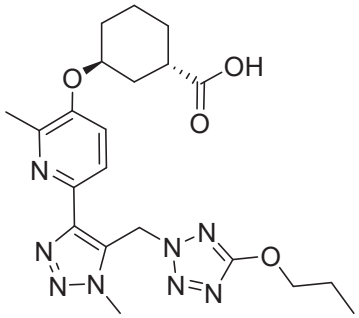
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
329	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Ciclopentil-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 467,0; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,01 (br d, *J*=8,1 Hz, 3H), 1,91 - 1,44 (m, 14H); hLPA$_1$ IC_{50} = 14 nM.	Exemplos 105,106
330	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Ciclopentil-1H-tetrazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 467,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,58 (br d, *J*=10,7 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,98 (br d, *J*=12,8 Hz, 1H), 1,91 - 1,41 (m, 16H); hLPA$_1$ IC_{50} = 385 nM.	Exemplos 105,106

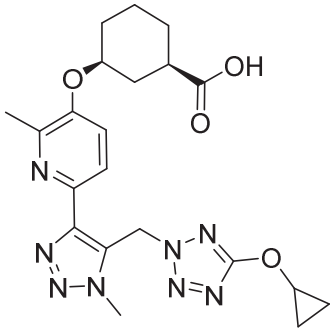
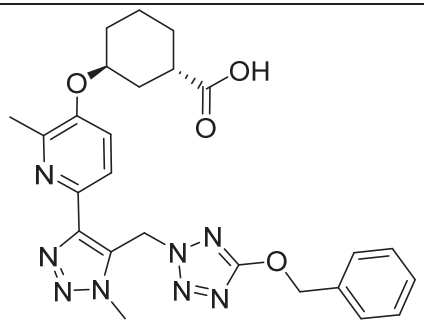
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
331	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(Ciclopentil-metil)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 480,9; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 6,54 - 6,45 (m, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,77 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,15 (dt, *J*=15,1, 7,5 Hz, 1H), 2,00 (br d, *J*=13,6 Hz, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,67 - 1,40 (m, 10H), 1,20 - 1,09 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 7 nM.	Exemplos 105,106
332	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(Ciclobutil-metóxi)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 482,9; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,23 (d, *J*=6,7 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,98 (br d, *J*=7,6 Hz, 3H), 1,88 - 1,72 (m, 7H), 1,63 - 1,54 (m, 2H), 1,54 - 1,44 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 30 nM.	Exemplo 316

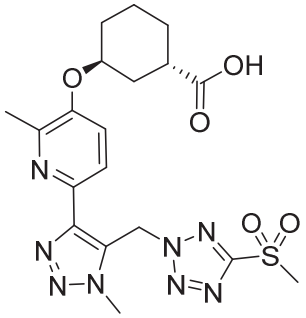
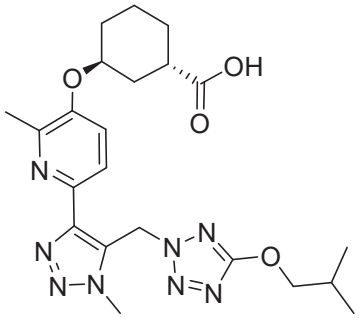
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
333	 ácido (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-ciclobutóxi-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-2-metilpiridin-3-il)oxi]ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 469,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,40 (d, *J*=2,4 Hz, 2H), 4,92 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,58 (br s, 1H), 2,40 - 2,36 (m, 3H), 2,36 - 2,29 (m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,96 (br d, *J*=13,1 Hz, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 4H), 1,64 - 1,46 (m, 5H); $hLPA_1$ IC_{50} = 48 nM.	Exemplo 316
334	 ácido (1R,3S)-3-({6-[5-({5-[(3,3-difluor-ciclobutil)metoxi]-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il}metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metilpiridin-3-il}óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 519,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,39 (br s, 1H), 4,32 (d, *J*=6,1 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,68 - 2,52 (m, 3H), 2,47 - 2,36 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (br d, *J*=12,5 Hz, 1H), 2,01 (br d, *J*=12,2 Hz, 1H), 1,82 (br t, *J*=14,3 Hz, 2H), 1,45 - 1,23 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 258 nM.	Exemplo 316

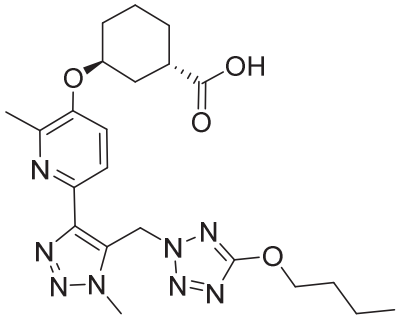
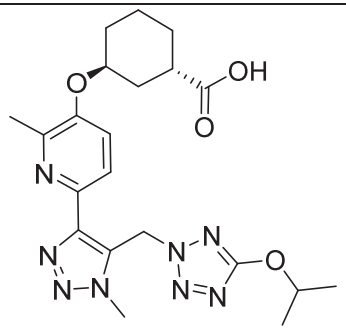
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
335	 ácido (1R,3S)-3-[(6-{5-[(5-ciclobutóxi-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-2-metilpiridin-3-il)oxi]ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 469,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,90 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 2,31 (s, 5H), 2,21 (br d, *J*=13,1 Hz, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 3H), 1,86 - 1,70 (m, 3H), 1,62 - 1,52 (m, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 405 nM.	Exemplo 316
336	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(Ciclopentil-óxi)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 483,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,53 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,45 - 6,36 (m, 2H), 5,10 - 5,06 (m, 1H), 4,71 (br s, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,91 - 1,82 (m, 3H), 1,79 (br s, 1H), 1,76 - 1,61 (m, 7H), 1,57 (br s, 4H), 1,50 (br s, 1H); Triazol -CH_3 faltando em 1H RMN devido à supressão de água; hLPA$_1$ IC_{50} = 67 nM.	Exemplo 316

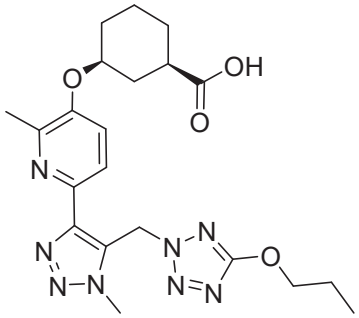
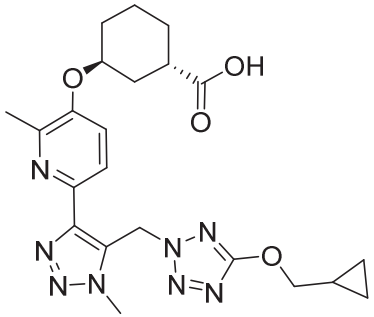
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
337	 ácido (1R,3S)-3-{[6-(5-{[5-(ciclopentilóxi)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 483,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,39 - 6,34 (m, 2H), 5,06 (br s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,32 (s, 4H), 2,21 (br d, *J*=11,9 Hz, 1H), 2,01 (br d, *J*=11,0 Hz, 1H), 1,89 - 1,76 (m, 4H), 1,74 - 1,53 (m, 6H), 1,37 (q, *J*=11,6 Hz, 2H), 1,32 - 1,19 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 546 nM.	Exemplo 316
338	 ácido (1S,3S)-3-({6-[5-({5-[(3,3-difluor-ciclobutil)metoxi]-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il}metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metilpiridin-3-il}óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 519,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,34 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,70 - 2,57 (m, 4H), 2,48 - 2,36 (m, 5H), 1,99 (br d, *J*=13,4 Hz, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 3H), 1,65 - 1,55 (m, 2H), 1,51 (br d, *J*=15,9 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 43 nM.	Exemplo 316

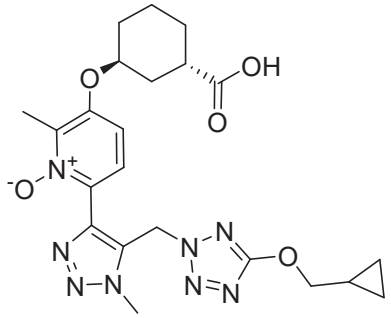
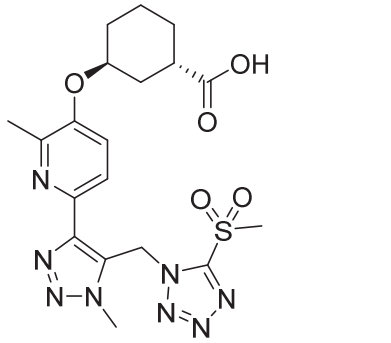
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
339	 ácido (1R,3S)-3-{[6-(5-{[5-(ciclopropil-metóxi)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 469; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,49 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,38 (br s, 1H), 4,16 - 4,11 (m, 3H), 4,11 - 4,05 (m, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (br d, *J*=12,2 Hz, 1H), 2,00 (br s, 1H), 1,91 - 1,69 (m, 2H), 1,46 - 1,23 (m, 4H), 1,19 (br s, 1H), 0,51 (br d, *J*=7,6 Hz, 2H), 0,29 (br d, *J*=4,3 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 192 nM.	Exemplo 316
340	 ácido (1S,3S)-3-[(2-metil-6-{1-metil-5-[(5-propóxi-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il} piridin-3-il)oxi]ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 457,22; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,21 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,67 - 2,55 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,98 (br d, *J*=14,3 Hz, 1H), 1,84 (br d, *J*=10,4 Hz, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 4H), 1,62 - 1,50 (m, 3H), 1,47 (br s, 1H), 0,89 (t, *J*=7,5 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 97 nM.	Exemplo 316

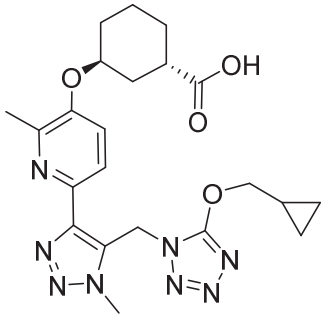
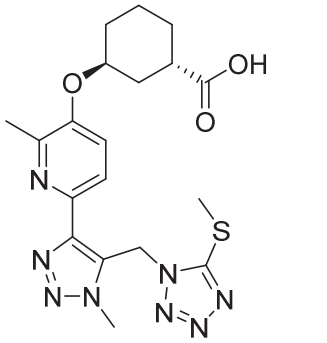
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
341	 ácido (3S)-3-[(6-{5-[(5-ciclopropóxi-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-2-metilpiridin-3-il)oxi]ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 455,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,46 - 6,39 (m, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,61 (br t, *J*=10,1 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,00 (br d, *J*=14,0 Hz, 1H), 1,85 (br d, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,64 - 1,42 (m, 4H), 0,74 (d, *J*=4,6 Hz, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 81 nM.	Exemplo 316
342	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(benzilóxi)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi}ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 505,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,46 (br d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,40 (br s, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 3H), 6,42 (br s, 2H), 5,33 (br s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,59 (br s, 1H), 2,36 (br s, 3H), 1,98 (br d, *J*=13,7 Hz, 1H), 1,84 (br d, *J*=10,6 Hz, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,64 - 1,43 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 11 nM.	Exemplo 316

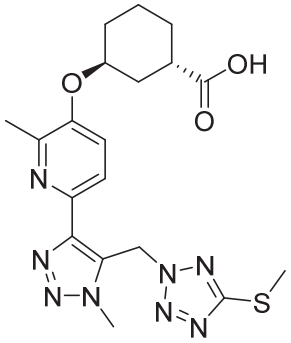
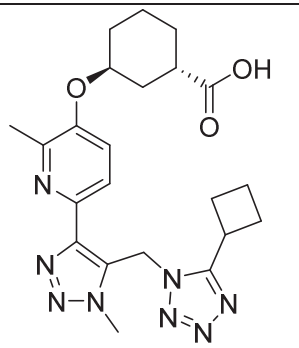
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
343	 ácido (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-methane-sulfonil-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il) metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-2-metilpiridin-3-il)oxi] ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 477,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,68 - 6,60 (m, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (br d, *J*=14,0 Hz, 1H), 1,83 (br d, *J*=11,3 Hz, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 2H), 1,46 (br d, *J*=9,5 Hz, 1H); hLPA$_1$ IC_{50} = 1100 nM.	Exemplo 316
344	 ácido (1S,3S)-3-{[2-metil-6-(1-metil-5-{[5-(2-metilpropóxi)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 471,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,45 (br d, *J*=8,7 Hz, 1H), 6,38 (br s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,04 (d, *J*=6,6 Hz, 2H), 2,59 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,09 - 1,93 (m, 2H), 1,82 (br s, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 3H), 1,47 (br s, 1H), 0,93 - 0,86 (m, 7H); hLPA$_1$ IC_{50} = 25 nM.	Exemplo 316

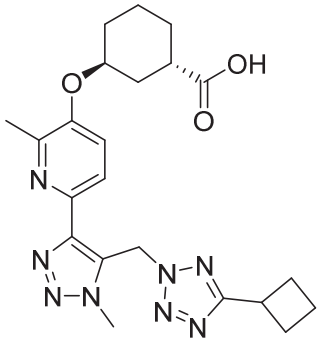
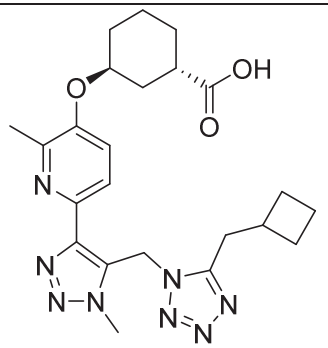
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
345	 ácido (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-butóxi-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-2-metilpiridin-3-il)oxi]ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 471,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,26 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,60 (br s, 2H), 2,48 - 2,30 (m, 3H), 1,99 (br d, *J*=14,3 Hz, 1H), 1,84 (br d, *J*=10,7 Hz, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,50 (m, 5H), 1,47 (br d, *J*=10,7 Hz, 1H), 1,41 - 1,28 (m, 2H), 0,86 (t, *J*=7,5 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 32 nM.	Exemplo 316
346	 ácido (1S,3S)-3-{[2-metil-6-(1-metil-5-{[5-(propan-2-ilóxi)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 457,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,83 (dt, *J*=12,3, 6,2 Hz, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 3H), 1,99 (br d, *J*=14,6 Hz, 1H), 1,84 (br d, *J*=11,6 Hz, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 1,52 (br s, 1H), 1,47 (br d, *J*=12,2 Hz, 1H), 1,28 (d, *J*=6,1 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 49 nM.	Exemplo 316

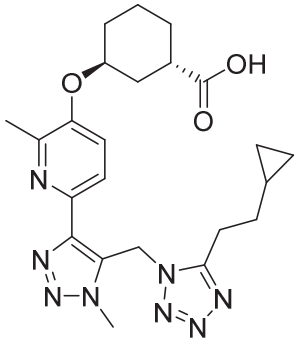
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
347	 ácido (1R,3S)-3-[(2-metil-6-{1-metil-5-[(5-propóxi-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}piridin-3-il)oxi]ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 457,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,40 (br t, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,22 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,43 (br t, *J*=11,7 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (br d, *J*=11,6 Hz, 1H), 2,03 (br d, *J*=10,7 Hz, 1H), 1,88 - 1,66 (m, 4H), 1,47 - 1,24 (m, 4H), 0,91 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); hLPA$_1$ IC_{50} = 270 nM.	Exemplo 316
348	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(ciclopropil-metóxi)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 469,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,18 - 4,06 (m, 5H), 2,60 (br s, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 3H), 1,99 (br d, *J*=14,0 Hz, 1H), 1,84 (br d, *J*=11,0 Hz, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 3H), 1,48 (br s, 1H), 1,27 - 1,07 (m, 1H), 0,52 (br d, *J*=7,6 Hz, 2H), 0,30 (br d, *J*=4,9 Hz, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 26 nM.	Exemplo 316

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
349	 3-{[(1S,3S)-3-carboxiciclo-hexil]óxi}-6-(5-{[5-(ciclopropil-metóxi)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-1-ium-1-olato	LCMS, $[M+H]^+$ = 485,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,82 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,97 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,78 - 2,57 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,02 (br d, *J*=14,0 Hz, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 3H), 1,67 - 1,45 (m, 4H), 1,14 (br d, *J*=7,6 Hz, 1H), 0,57 - 0,43 (m, 2H), 0,26 (br d, *J*=4,9 Hz, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 304 nM.	Exemplo 316
350	 ácido (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-metanossulfonil1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il) metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-2-metilpiridin-3-il)oxi] ciclo-hexano-1-carboxílico	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,57 - 6,49 (m, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,55 (s, 5H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,15 - 1,98 (m, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,85 - 1,66 (m, 4H); hLPA$_1$ IC_{50} = 1238 nM.	Exemplo 316

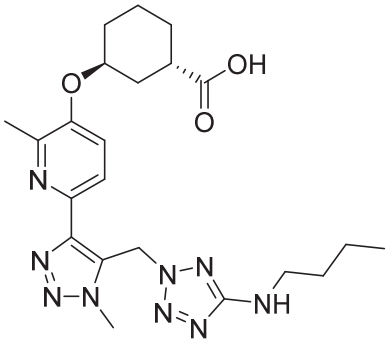
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
351	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(ciclopropil-metóxi)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 469,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,03 - 5,96 (m, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,26 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,14 (d, *J*=1,5 Hz, 3H), 2,47 - 2,32 (m, 4H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,91 - 1,70 (m, 5H), 1,64 - 1,55 (m, 2H), 1,52 (br s, 2H), 0,54 - 0,48 (m, 2H), 0,33 - 0,29 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 152 nM.	Exemplo 316
352	 ácido (1S,3S)-3-{[2-metil-6-(1-metil-5-{[5-(metilsulfanil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 445,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,95 (br s, 1H), 1,75 (br d, *J*=11,0 Hz, 3H), 1,62 - 1,41 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 580 nM.	Exemplo 316

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
353	 ácido (1S,3S)-3-{[2-metil-6-(1-metil-5-{[5-(metilsulfanil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 445,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,59 (s, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,99 (br d, *J*=13,4 Hz, 1H), 1,84 (br d, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,77 (br d, *J*=12,2 Hz, 2H), 1,60 (br d, *J*=9,8 Hz, 2H), 1,50 (br d, *J*=18,6 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 800 nM.	Exemplo 316
354	 ácido (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-Ciclobutil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-2-metilpiridin-3-il)oxi]ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 453,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,00 - 3,86 (m, 1H), 2,61 (br s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,35 - 2,19 (m, 4H), 2,01 - 1,88 (m, 3H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), 1,64 (br d, *J*=9,5 Hz, 2H), 1,54 (br d, *J*=7,7 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 226 nM.	Exemplo 316

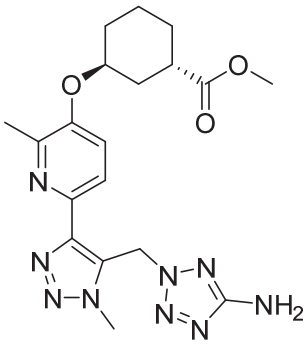
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
355	 ácido (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-Ciclobutil-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-2-metilpiridin-3-il)oxi] ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 453,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,78 - 3,65 (m, 1H), 2,63 (br s, 1H), 2,43 - 2,31 (m, 5H), 2,28 - 2,14 (m, 2H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 1,92 (br d, *J*=5,0 Hz, 1H), 1,88 - 1,73 (m, 3H), 1,63 (br d, *J*=10,4 Hz, 2H), 1,53 (br d, *J*=11,5 Hz, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 32 nM.	Exemplo 316
356	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(Ciclobutil-metil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 467; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,98 (d, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,01 (br d, *J*=14,3 Hz, 2H), 1,95 - 1,82 (m, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 4H), 1,65 - 1,44 (m, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 146 nM.	Exemplo 316

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
357	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(2-ciclopro-piletil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 467,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,52 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,29 (br s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,02 - 2,93 (m, 2H), 2,58 - 2,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,91 (br s, 1H), 1,80 (br d, *J*=11,9 Hz, 3H), 1,61 (br d, *J*=8,5 Hz, 2H), 1,53 (q, *J*=7,2 Hz, 4H), 0,59 (br s, 1H), 0,30 (br d, *J*=7,6 Hz, 2H), -0,09 (br d, *J*=4,3 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 332 nM.	Exemplo 316

Exemplo 362. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(butilamino)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



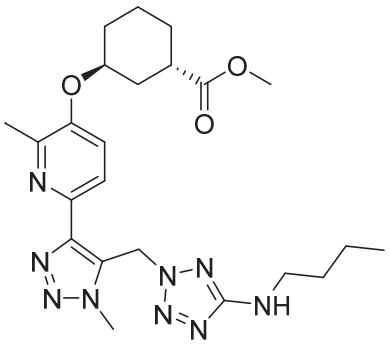
362A. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-Amino-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



[00490] Uma mistura de Intermediário 5 (200 mg, 0,472 mmol), 2H-tetrazol-5-amina (48 mg, 0,567 mmol) e Cs_2CO_3 (185 mg, 0,567 mmol) em MeCN (4,7 mL) foi agitada em RT de um dia para o outro, então foi parcialmente concentrada *in vacuo*. A mistura foi dividida entre DCM e NH_4Cl aq. sat. 50% e agitada em RT por 15 min. A camada orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 12 g; gradiente contínuo de MeOH de a partir de 0-25% em DCM durante 20 min, 30 mL/min) para dar o composto do título como uma espuma branca (204 mg, 100%). LCMS, $[M+H]^+$ = 428,3.

362B. (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(Butilamino)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de

metila



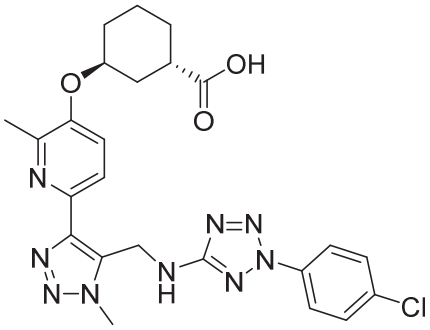
[00491] Uma mistura de 362A (40 mg, 0,094 mmol), 1-bromobutano (15 mg, 0,103 mmol), Bu_4NI (3 mg, 0,009 mmol) e Cs_2CO_3 (0,037 g, 0,112 mmol) em MeCN (0,94 mL) foi agitada em RT de um dia para o outro, então foi parcialmente concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre DCM e NH_4Cl aq. sat. 50% e agitado em RT por 15 min. A camada orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (12 g SiO_2; gradiente contínuo de EtOAc de a partir de 0-100% em hexano durante 10 min, 30 mL/min) para dar o composto do título como um óleo viscoso incolor (17 mg, 39%). LCMS, $[M+H]^+$ = 484,2,

Exemplo 362

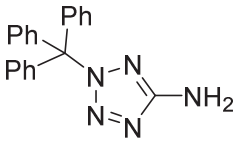
[00492] A uma solução em RT de 362B (5 mg, 0,010 mmol) em THF/MeOH (0,16 mL/0,05 mL) foi adicionado LiOH aq. 2M (50 μL, 0,10 mmol). A reação foi agitada de um dia para o outro a RT, então foi dividida entre DCM e HCl aq. 1N. A mistura foi agitada a for 15 min em RT; o pH foi ajustado para 3-4 com HCl aq. 1N. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), então foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa (Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com NH_4OAc aq. 10 mM; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com NH_4OAc aq. 10 mM; Gradiente: uma permanência de 0 min em B 15%, 15-55% B durante 20 min, então uma permanência de 4 min em B 100%; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura da Coluna: 25 C. A coleta da fração

foi disparada por sinais de MS; frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga) para dar o composto do título como um óleo viscoso incolor (2 mg, 33%). LCMS, $[M+H]^+$ = 470,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*=5,5 Hz, 1H), 5,93 - 5,85 (m, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,48 - 2,45 (m, 3H), 1,96 (br d, *J*=14,0 Hz, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 3H), 1,62 (br d, *J*=8,9 Hz, 2H), 1,52 (br d, *J*=15,6 Hz, 2H), 1,39 (quin, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,73 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 316 nM.

Exemplo 384. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(4-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



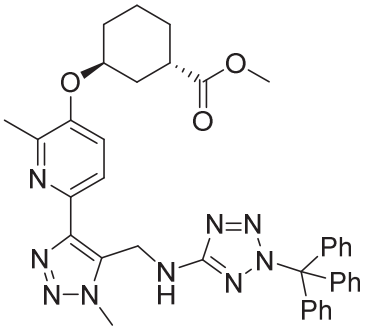
384A. 2-Tritil-2H-tetrazol-5-amina



[00493] Uma mistura de 2H-tetrazol-5-amina (5,00 g, 58,8 mmol), cloreto de tritila (19,7 g, 70,5 mmol), DMAP (0,36g, 2,94 mmol) e iPr_2NEt (15,4 mL, 88,0 mmol) em DCM (294 mL) foi agitada em RT por 7 dias. O produto sólido foi filtrado e seco *in vacuo* para dar o composto do título como um sólido branco (12,1 g, 63%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 - 7,27 (m, 9H), 7,24 - 7,11 (m, 6H), 4,36 (br s, 2H).

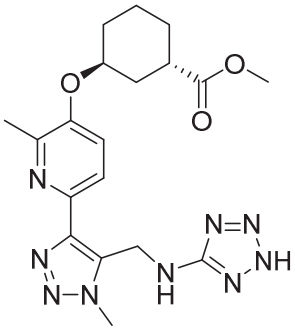
384B. (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((2-tritil-2H-tetrazol-5-il)amino) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de

metila



[00494] A uma solução em RT de Intermediário 8 (500 mg, 1,40 mmol), 348A (695 mg, 1,50 mmol) e $NaBH(OAc)_3$ (591 mg, 2,79 mmol) em DCE (14 mL) foi adicionado HOAc (16 μL, 0,279 mmol). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro em RT, então foi dividida entre DCM e $NaHCO_3$ aq. sat. 50%. A mistura foi agitada em RT por 15 min. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (40 g SiO_2; gradiente contínuo de EtOAc de a partir de 0-100% em hexano durante 20 min, 40 mL/min) para dar o composto do título como um óleo viscoso incolor (0,703 g, 75%). LCMS, $[M+H]^+$ = 670,4.

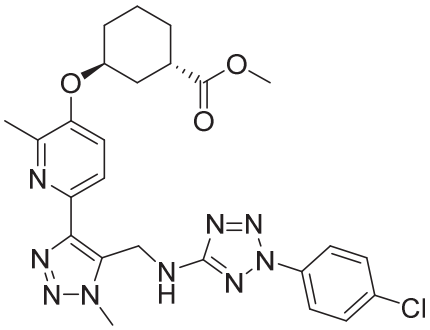
384C. (1S,3S)-3-((6-(5-(((2H-Tetrazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



[00495] A uma solução em RT de LJK4 (0,700 g, 1,05 mmol) e Et_3SiH (0,501 mL, 3,14 mmol) em DCM (9,4 mL) foi adicionado TFA (1 mL). A mistura de reação foi agitada em RT por 2 h, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (24 g SiO_2; gradiente contínuo de a partir de MeOH 0-50% em DCM durante 20 min, 30 mL/min) para dar o composto do título como um óleo viscoso incolor

(0,442 g, 99%). LCMS, $[M+H]^+$ = 428,2.

384D. (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(4-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



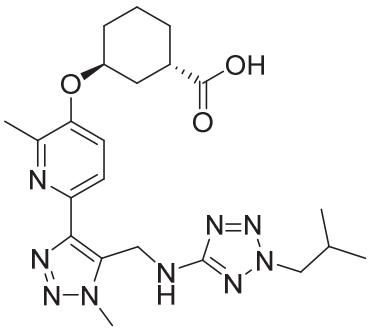
[00496] A uma solução em RT de LJK5 (20 mg, 0,047 mmol), ácido (4-clorofenil)borônico (9 mg, 0,056 mmol) e piridina (15 μL, 0,19 mmol) em DCM (0,23 mL) foi adicionado $Cu(OAc)_2$ (10 mg, 0,056 mmol). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro em RT, então foi filtrada em Celite®. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (12 g SiO_2; gradiente contínuo de EtOAc de a partir de 0-100% em hexano durante 10 min, 30 mL/min) para dar o composto do título como um óleo viscoso incolor (12 mg, 47%). LCMS, $[M+H]^+$ = 538,2.

Exemplo 384

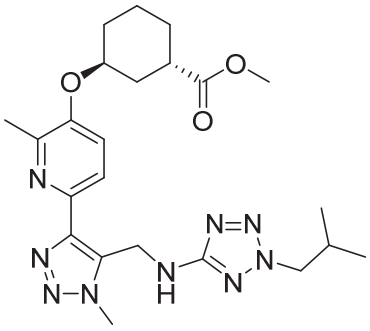
[00497] A uma solução em RT de 384C (11 mg, 0,020 mmol) em THF/MeOH (0,30 mL/0,10 mL) foi adicionado LiOH aq. 2M (0,10 mL, 0,20 mmol). A reação foi agitada de um dia para o outro a RT, então foi dividida entre DCM e HCl aq. 1N; a mistura resultante foi agitada por 15 min em RT. O pH foi ajustado para 3-4 com HCl aq. 1N. A camada orgânica separada foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa (Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com NH_4OAc aq. 10 mM; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com NH_4OAc aq. 10 mM; Gradiente: uma permanência de 0 min em B 15%, B 15-55% durante 20 min, então uma permanência

de 4 min em B 100%; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura da Coluna: 25 C. A coleta da fração foi disparada por sinais de MS; frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga) para dar o composto do título como um óleo viscoso incolor (5 mg, 49%). LCMS, $[M+H]^+$ = 524,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,51 - 7,47 (m, 4H), 4,93 (br d, *J*=5,8 Hz, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,97 (br d, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 3H), 1,64 - 1,48 (m, 4H); hLPA$_1$ IC_{50} = 41 nM.

Exemplo 388. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-isobutil-2H-tetrazol-5-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico



388A. (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-Isobutil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



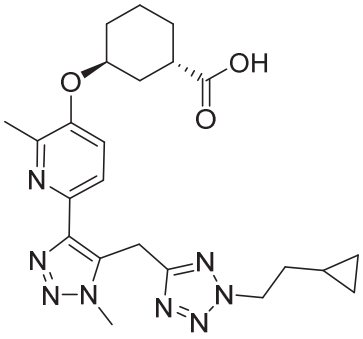
[00498] A uma solução em RT de 384C (14 mg, 0,033 mmol), isobutanol (4 mg, 0,049 mmol) e Ph_3P (13 mg, 0,049 mmol) foi adicionado DEAD em gotas (solução 10% em DCM, 77 μL, 0,049 mmol). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro em RT, então foi

concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 12 g; gradiente contínuo de EtOAc de a partir de 0-100% em hexano durante 15 min, 30 mL/min) para dar o composto do título como um óleo viscoso incolor (6 mg, 37%). LCMS, $[M+H]^+$ = 484,1.

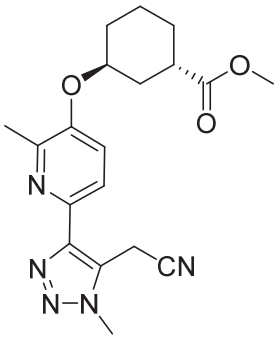
Exemplo 388

[00499] A uma solução em RT de 388A (5 mg, 0,010 mmol) em THF/MeOH (0,16 mL/0,05 mL) foi adicionado LiOH aq. 2M (52 μL, 0,103 mmol). A reação foi agitada de um dia para o outro em RT, então foi dividida entre DCM e HCl aq. 1N, e a mistura resultante foi agitada por 15 min em RT. O pH foi ajustado para 3-4 com HCl aq. 1N. A camada orgânica separada foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de LC/MS preparativa (Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O NH_4OAc aq. 10 mM; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com NH_4OAc aq. 10 mM; Gradiente: uma permanência de 0 min em B 15%, B 15-55% durante 20 min, então uma permanência de 4 min em B 100%; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura da Coluna: 25 C. A coleta da fração foi disparada por sinais de MS; frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga) para dar o composto do título como um óleo viscoso incolor (0,005 g, 93%). LCMS, $[M+H]^+$ = 469,9; ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,13 (br t, *J*=6,1 Hz, 1H), 4,83 (br d, *J*=5,8 Hz, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,19 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,15 - 1,95 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,68 - 1,52 (m, 3H), 1,49 (br d, *J*=10,4 Hz, 1H), 0,80 (d, *J*=6,7 Hz, 6H).

Exemplo 400. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((2-(2-ciclopropiletil)-2H-tetrazol-5-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico

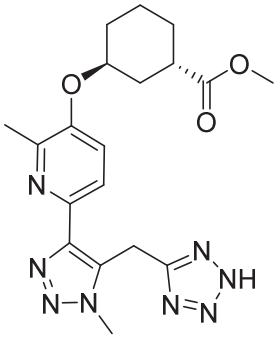


400A. (1S,3S)-3-((6-(5-(Cianometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



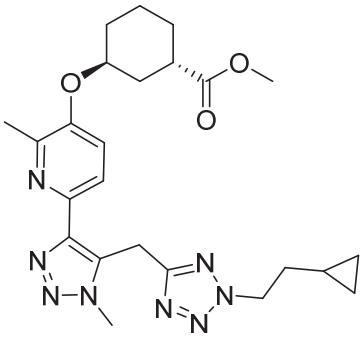
[00500] A uma solução de Intermediário 5 (1,10 g, 2,60 mmol) em MeCN (10 mL) foi adicionado NaCN (0,127 g, 2,60 mmol) em DMSO (10 mL) em porções. A mistura de reação foi agitada a 0º C por 30 min, então foi dividida entre EtOAc e água. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 X 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados *in vacuo.* O produto bruto foi cromatografado (SiO_2; gradiente contínuo de a partir de EtOAc 0% a 100% em hexanos durante 20 min) para dar o composto do título como sólido branco (0,864g, 2,34 mmol, 90% de rendimento). LCMS, $[M+H]^+$ = 370,2; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 - 7,77 (m, 1H), 7,23 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,79 - 4,55 (m, 3H), 4,20 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,06 - 2,72 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,25 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,59 (m, 7H).

400B. (1S,3S)-3-((6-(5-((2H-Tetrazol-5-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



[00501] Uma mistura de Intermediário 400A (230 mg, 0,623 mmol), $TMSN_3$ (717 mg, 6,23 mmol) e Bu_2SnO (0,310 g, 1,24 mmol) em tolueno (12,5 mL) foi aquecida a 90°C, de um dia para o outro, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 12 g; gradiente contínuo de MeOH de a partir de 0-25% em DCM durante 20 min, 30 mL/min) para dar o composto do título como uma espuma branca (201 mg, 79%). LCMS, $M+H]^+$ = 413,2

400C. (1S,3S)-3-((6-(5-((2-(2-Ciclopropiletil)-2H-tetrazol-5-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila



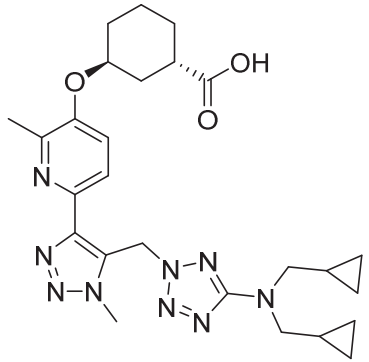
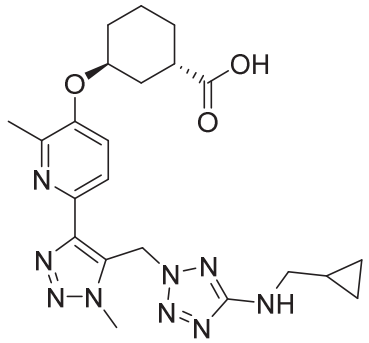
[00502] A uma solução em RT de 400B (20 mg, 0,048 mmol), 2-ciclopropiletan-1-ol (8 mg, 0,097 mmol) e Ph_3P (25 mg, 0,097 mmol) foi adicionado DEAD em gotas (solução 10% em DCM, 0,150 mL, 0,097 mmol). A reação foi agitada em RT de um dia para o outro, então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 12 g; gradiente contínuo de EtOAc de a partir de 0-100% em hexano durante 15 min, 30 mL/min) para dar o composto do título (como uma mistura inseparável com Ph_3PO; 100% de rendimento suposto). Esse material

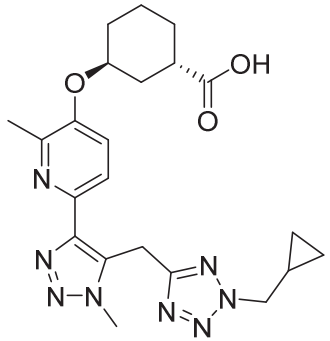
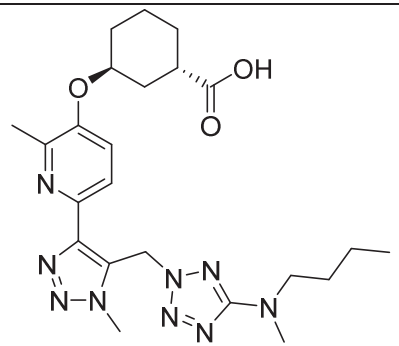
foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

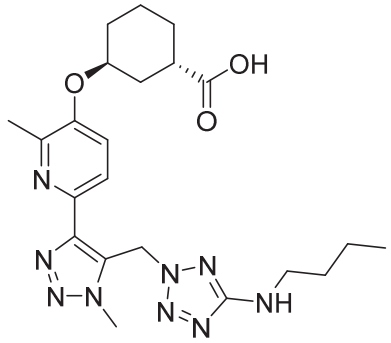
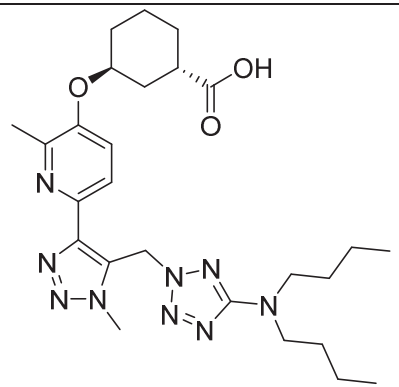
Exemplo 400

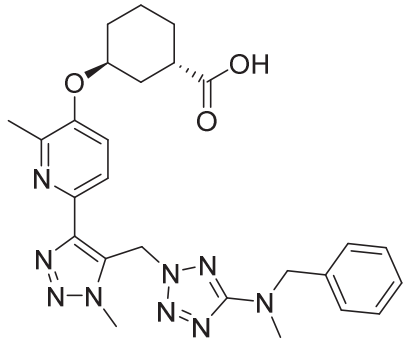
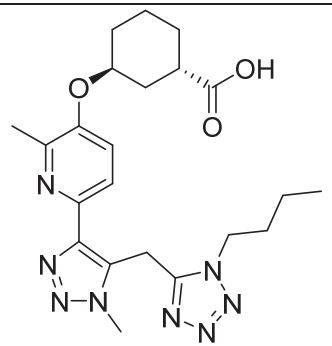
[00503] A uma solução em RT de 400C (23 mg, 0,048 mmol) em THF/MeOH (0,72 mL/0,24 mL) foi adicionado LiOH aq. 2M (0,24 mL, 0,48 mmol). A reação foi agitada em RT de um dia para o outro, então foi dividida entre DCM e HCl aq. 1N, e a mistura resultante foi agitada for 15 min em RT. O pH foi ajustado para 3-4 com HCl aq. 1N; a camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), então foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de LC/MS preparativa (Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 MeCN:H_2O com NH_4OAc aq. 10 mM; Fase móvel B: 95:5 MeCN:H_2O com NH_4OAc aq. 10 mM; Gradiente: uma permanência de 0 min em B 15%, B 15-55% durante 20 min, então uma permanência de 4 min em B 100%; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura da Coluna: 25 C. A coleta da fração foi disparada por sinais de MS; frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por meio de evaporação centrífuga) para dar o composto do título como um óleo viscoso incolor (11 mg, 46%, 2 etapas). LCMS, $[M+H]^+$ = 457,4. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,43 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,62 (t, *J*=6,7 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,59 (br s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,98 (br d, *J*=12,2 Hz, 1H), 1,83 (br s, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 4H), 1,63 - 1,45 (m, 4H), 0,50 (br s, 1H), 0,23 - 0,19 (m, 2H), -0,16 (br d, *J*=4,6 Hz, 2H). $hLPA_1$ IC_{50} = 129 nM.

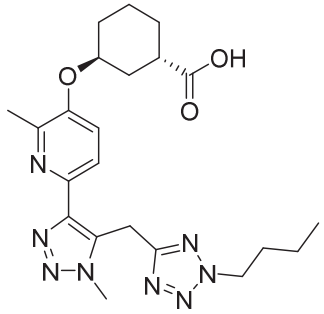
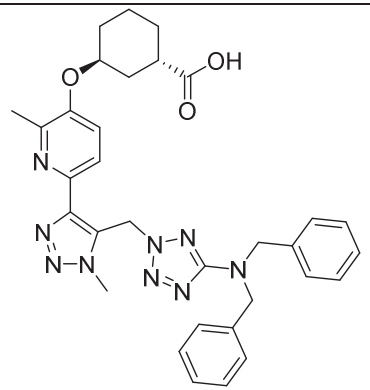
[00504] Os Exemplos na tabela que segue foram sintetizados de acordo com os procedimentos descritos para a preparação dos Exemplos indicados.

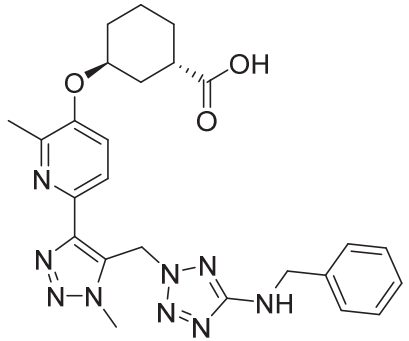
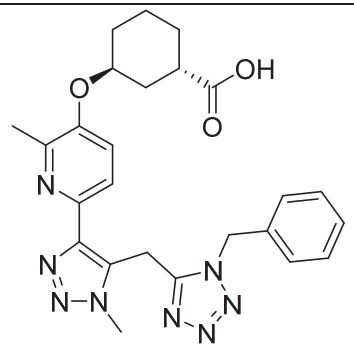
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
358	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(bis(ciclo-propilmetil)amino)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il) óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 522,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (br d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,19 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,17 (br d, *J*=7,1 Hz, 5H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,99 (br d, *J*=13,8 Hz, 1H), 1,85 (br d, *J*=11,3 Hz, 1H), 1,81 - 1,68 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 3H), 1,48 (br s, 1H), 0,90 (br s, 2H), 0,35 (br d, *J*=7,7 Hz, 4H), 0,05 (br d, *J*=4,2 Hz, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 949 nM.	Exemplo 362
359	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-((ciclopropil metil)amino)-2H-tetrazol-2-il) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 468,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,51 (t, *J*=6,1 Hz, 1H), 5,94 - 5,87 (m, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,17 - 3,10 (m, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,94 (br s, 1H), 1,79 (br d, *J*=11,6 Hz, 4H), 1,64 - 1,44 (m, 4H), 0,91 (br s, 1H), 0,27 (br d, *J*=7,9 Hz, 2H), 0,04 (br d, *J*=4,3 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 428 nM.	Exemplo 362

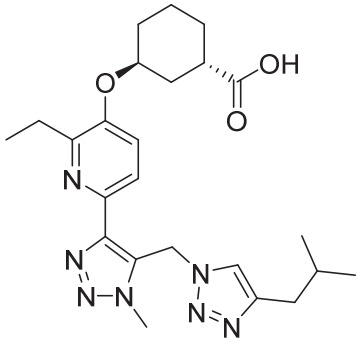
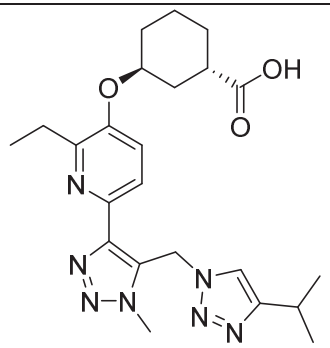
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
360	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((2-(ciclopropil-metil)-2H-tetrazol-5-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 453,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,46 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,98 (br d, *J*=14,3 Hz, 1H), 1,84 (br d, *J*=10,4 Hz, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,63 - 1,43 (m, 4H), 1,26 (br d, *J*=7,6 Hz, 1H), 0,54 - 0,48 (m, 2H), 0,37 (br d, *J*=4,9 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 92 nM.	Exemplo 400
361	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(butil(metil) amino)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 484,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,28 (br t, *J*=7,5 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,96 (br d, *J*=13,1 Hz, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 3H), 1,63 - 1,45 (m, 6H), 1,25 - 1,17 (m, 2H), 0,85 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 228 nM.	Exemplo 362

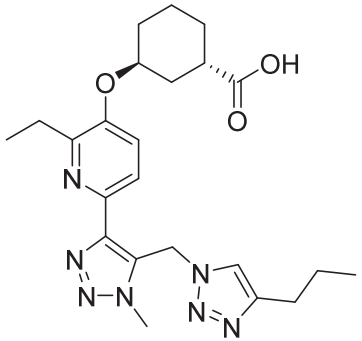
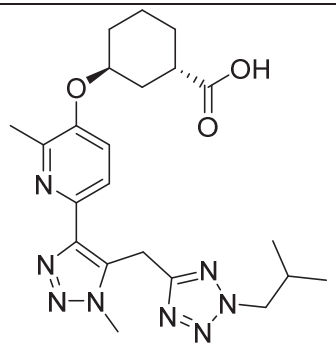
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
362	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(butilamino)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 470,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*=5,5 Hz, 1H), 5,93 - 5,85 (m, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,48 - 2,45 (m, 3H), 1,96 (br d, *J*=14,0 Hz, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 3H), 1,62 (br d, *J*=8,9 Hz, 2H), 1,52 (br d, *J*=15,6 Hz, 2H), 1,39 (quin, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,73 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 316 nM.	Exemplo 362
363	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(dibutilamino)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 526,5; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,22 - 3,16 (m, 4H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,95 (br d, *J*=13,4 Hz, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 3H), 1,58 (br d, *J*=7,0 Hz, 2H), 1,50 (br d, *J*=19,8 Hz, 2H), 1,39 (quin, *J*=7,6 Hz, 4H), 1,11 (sxt, *J*=7,4 Hz, 4H), 0,77 (t, *J*=7,5 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 229 nM.	Exemplo 362

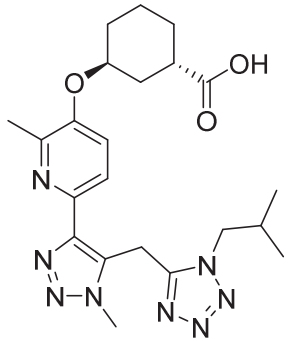
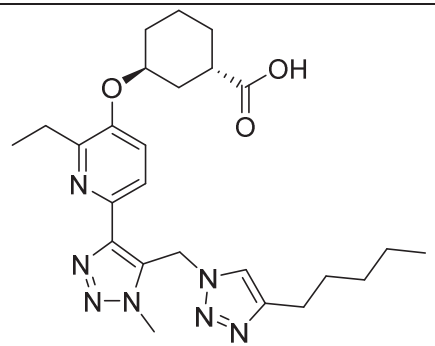
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
364	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(benzyl (metil)amino)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il) óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 518,42; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 5H), 6,10 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 3H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,96 (br d, *J*=13,5 Hz, 1H), 1,82 (br d, *J*=12,4 Hz, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 2H), 1,60 - 1,48 (m, 3H), 1,44 (br s, 1H); $hLPA_1$ IC_{50} = 273 nM.	Exemplo 362
365	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((1-Butil-1H-tetrazol-5-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 455,24; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,43 (t, *J*=7,2 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,38 - 2,31 (m, 3H), 1,95 (br d, *J*=14,3 Hz, 1H), 1,85 - 1,67 (m, 4H), 1,59 (br d, *J*=8,5 Hz, 2H), 1,50 (br d, *J*=12,8 Hz, 2H), 1,39 (br d, *J*=11,0 Hz, 1H), 1,30 - 1,10 (m, 3H), 0,85 - 0,78 (m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 322 nM.	Exemplo 400

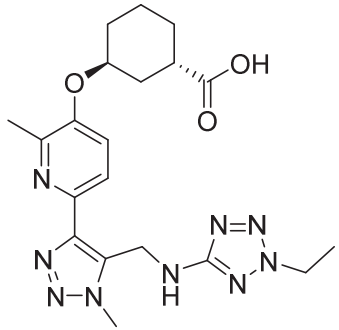
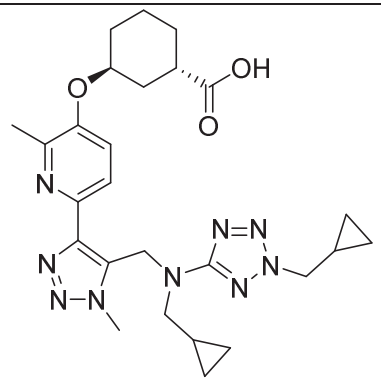
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
366	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((2-Butil-2H-tetrazol-5-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 455,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,72 (br s, 1H), 4,55 (t, *J*=6,9 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,96 (br d, *J*=13,1 Hz, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 5H), 1,62 - 1,43 (m, 4H), 1,13 (sxt, *J*=7,4 Hz, 2H), 0,79 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 43 nM.	Exemplo 400
367	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(dibenzil-amino)-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 594,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 6H), 7,14 - 7,07 (m, 4H), 6,31 (d, *J*=2,4 Hz, 2H), 4,76 (br s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,92 (br s, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 3H), 1,60 (br d, *J*=11,3 Hz, 2H), 1,52 (br s, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 1584 nM.	Exemplo 362

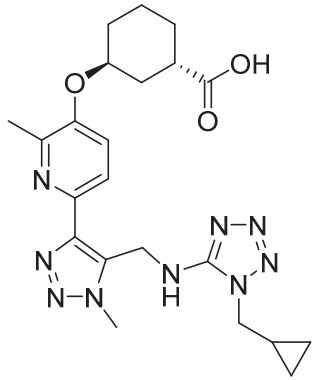
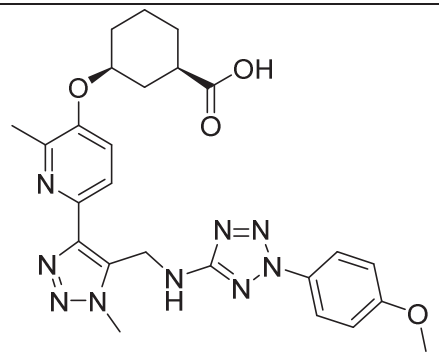
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
368	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-(benzilamino)-2H-tetrazol-2-il) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 504,12; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (br t, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,55 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 5H), 6,03 - 5,88 (m, 2H), 4,72 (br s, 1H), 4,49 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,84 (br s, 2H), 1,73 (br s, 2H), 1,61 (br d, *J*=10,4 Hz, 1H), 1,54 (br d, *J*=9,2 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 1023 nM.	Exemplo 362
369	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((1-benzil-1H-tetrazol-5-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 489,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (br d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,43 (br d, *J*=8,7 Hz, 1H), 7,34 (br s, 3H), 7,19 (br s, 2H), 5,78 (br s, 2H), 5,05 (br s, 2H), 4,71 (br s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,83 (br s, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 3H), 1,93 (br s, 1H), 1,80 (br s, 1H), 1,75 (br s, 2H), 1,57 (br s, 2H), 1,51 (br s, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 123 nM.	Exemplo 400

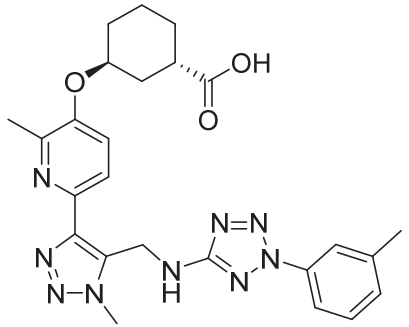
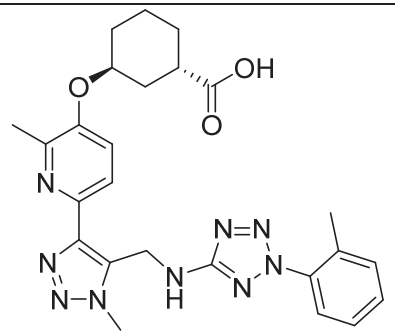
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
370	 ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(5-((4-isobutil -1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 468,21; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,90 - 2,78 (m, 2H), 2,63 (br t, *J*=10,3 Hz, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 2H), 2,02 (br d, *J*=13,5 Hz, 1H), 1,88 (br s, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 3H), 1,69 - 1,48 (m, 4H), 1,25 - 1,18 (m, 3H), 0,82 (d, *J*=6,6 Hz, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 66 nM.	Exemplo 79
371	 ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(5-((4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 454,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (br d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,97 - 2,80 (m, 3H), 1,94 (br s, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 4H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,55 (br s, 2H), 1,26 - 1,11 (m, 9H); hLPA$_1$ IC_{50} = 1541 nM.	Exemplo 79

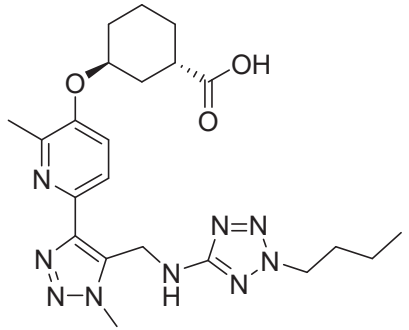
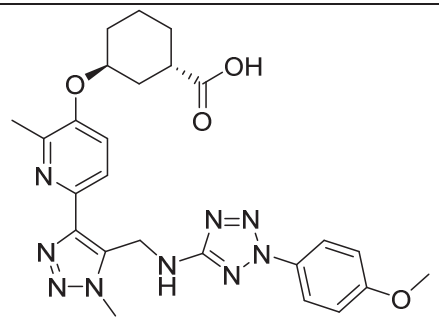
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
372	 ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(1-metil-5-((4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 454,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,91 - 2,73 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 3H), 1,98 (br d, *J*=13,5 Hz, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,65 (br d, *J*=9,8 Hz, 2H), 1,55 (dq, *J*=14,7, 7,3 Hz, 4H), 1,21 (t, *J*=7,5 Hz, 3H), 0,85 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); hLPA$_1$ IC_{50} = 303 nM.	Exemplo 79
373	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((2-isobutil-2H-tetrazol-5-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 455,5; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,39 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,18 - 2,02 (m, 1H), 1,98 (br d, *J*=13,1 Hz, 1H), 1,84 (br d, *J*=11,9 Hz, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,63 - 1,43 (m, 4H), 0,77 (d, *J*=6,7 Hz, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 136 nM.	Exemplo 400

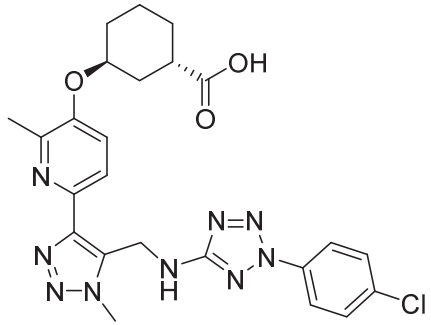
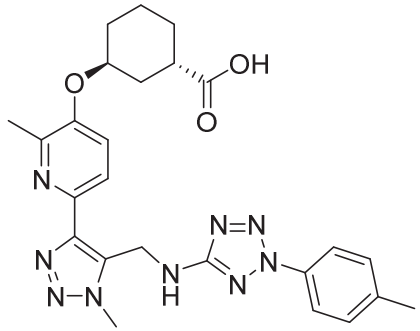
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
374	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((1-isobutil-1H-tetrazol-5-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 455,5; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,27 (br d, *J*=7,3 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,99 (br d, *J*=13,4 Hz, 1H), 1,84 (br d, *J*=11,6 Hz, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,63 - 1,50 (m, 3H), 1,47 (br d, *J*=9,5 Hz, 1H), 0,79 (br d, *J*=6,4 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 207 nM.	Exemplo 400
375	 ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(1-metil-5-((4-pentil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 482,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 7,89 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,55 (br s, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,90 (br t, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,80 (q, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,59 (br s, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 1H), 1,83 (br s, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,64 - 1,53 (m, 4H), 1,48 (br s, 2H), 1,21 (br s, 2H), 1,13 (br t, *J*=7,3 Hz, 3H), 0,86 (br t, *J*=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 585 nM.	Exemplo 79

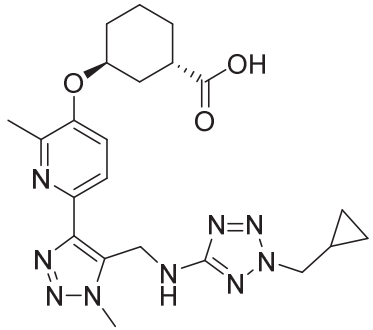
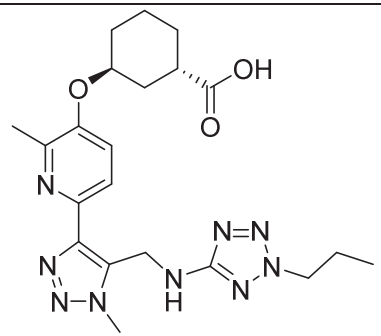
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
376	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-etil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 442,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,88 - 4,71 (m, 3H), 4,39 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,61 (br t, *J*=10,6 Hz, 1H), 2,45 - 2,41 (m, 3H), 2,09 - 1,93 (m, 1H), 1,85 (br d, *J*=12,7 Hz, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,65 - 1,43 (m, 5H), 1,37 (t, *J*=7,3 Hz, 4H); hLPA$_1$ IC_{50} = 2108 nM.	Exemplo 388
377	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropil-metil)(2-(ciclopropilmetil)-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 522,5; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (br d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (br d, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,04 (d, *J*=6,9 Hz, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,99 (br d, *J*=12,7 Hz, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,65 - 1,51 (m, 3H), 1,48 (br s, 1H), 0,98 (br d, *J*=12,5 Hz, 2H), 0,38 - 0,25 (m, 4H), 0,15 (br s, 2H), -0,08 (q, *J*=4,7 Hz, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 1238 nM.	Exemplo 388

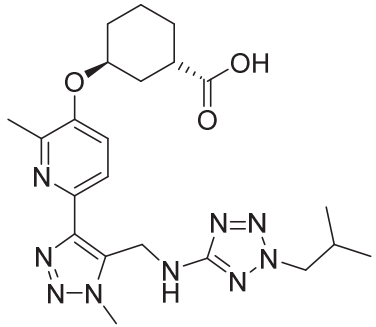
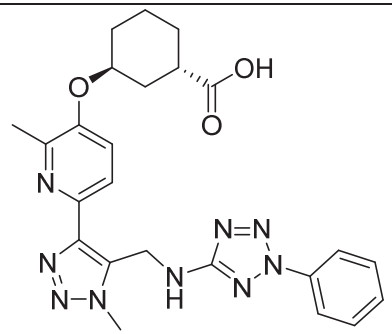
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
378	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-(ciclopropil metil)-1H-tetrazol-5-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 468,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,49 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 4,98 (br s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,94 (br d, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,60 (br s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,00 (br d, *J*=13,3 Hz, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 3H), 1,47 (br d, *J*=11,8 Hz, 1H), 1,03 (br s, 1H), 0,36 (br d, *J*=8,1 Hz, 2H), 0,20 (br d, *J*=3,0 Hz, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 300 nM.	Exemplo 388
379	 ácido (1R,3S)-3-((6-(5-(((2-(4-metóxi-fenil)-2H-tetrazol-5-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 520,4; hLPA$_1$ IC_{50} = 2076 nM.	Exemplo 384

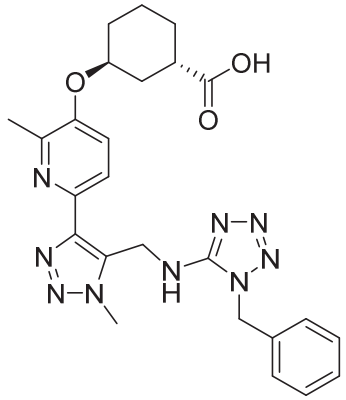
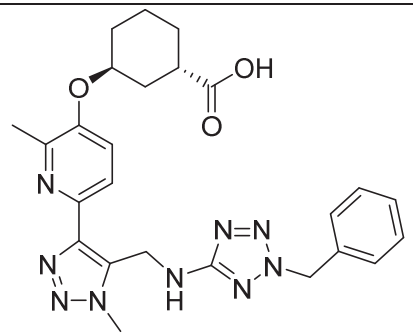
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
380	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((2-(m-tolil)-2H-tetrazol-5-il) amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 504,32; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,33 (m, 4H), 7,19 (br d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,85 (br d, *J*=6,1 Hz, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 4H), 1,85 (br d, *J*=11,6 Hz, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,63 - 1,43 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 183 nM.	Exemplo 384
381	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((2-(o-tolil)-2H-tetrazol-5-il) amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 504,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 3H), 7,20 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,81 (br d, *J*=6,4 Hz, 2H), 4,74 (br s, 1H), 4,18 (s, 3H), 1,94 (br d, *J*=13,7 Hz, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 7H), 1,65 (s, 3H), 1,63 - 1,46 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 313 nM.	Exemplo 384

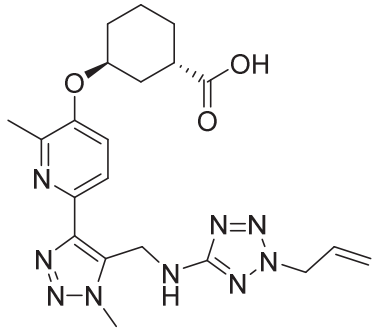
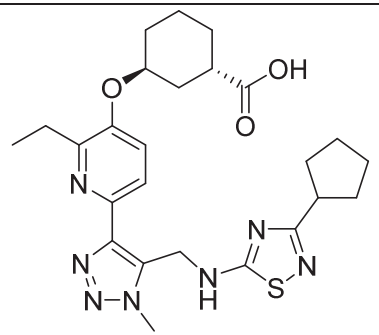
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
382	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-Butil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 470,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,60 (m, 1H), 5,00 (br s, 2H), 4,74 - 4,62 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,03 (br t, *J*=6,9 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,63 (br s, 4H), 1,59 (s, 3H), 1,57 - 1,43 (m, 4H), 1,27 - 1,08 (m, 3H), 0,75 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 521 nM.	Exemplo 388
383	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(4-metóxi- fenil)-2H-tetrazol-5-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 520,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,04 (d, *J*=8,9 Hz, 3H), 4,86 (br d, *J*=6,0 Hz, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 4H), 1,85 (br d, *J*=12,0 Hz, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 3H), 1,50 (br s, 1H), 1,25 (br d, *J*=6,1 Hz, 1H); $hLPA_1$ IC_{50} = 513 nM.	Exemplo 384

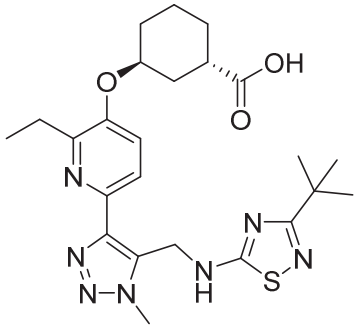
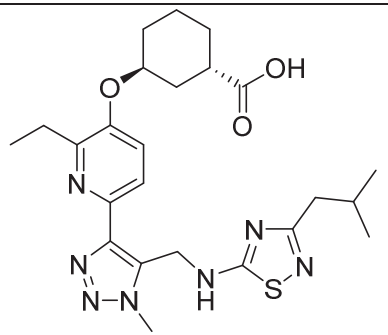
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
384	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(4-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 524,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,51 - 7,47 (m, 4H), 4,93 (br d, *J*=5,8 Hz, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,97 (br d, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 3H), 1,64 - 1,48 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 41 nM.	Exemplo 384
385	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((2-(p-tolil)-2H-tetrazol-5-il) amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 504,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,41 (br t, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,31 (br d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,24 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 4,85 (br d, *J*=6,1 Hz, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,58 (br s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,98 (br s, 1H), 1,85 (br d, *J*=10,4 Hz, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,65 - 1,52 (m, 3H), 1,50 (br s, 1H); $hLPA_1$ IC_{50} = 158 nM.	Exemplo 384

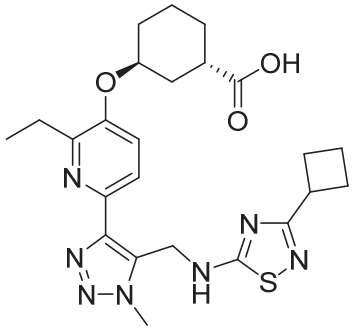
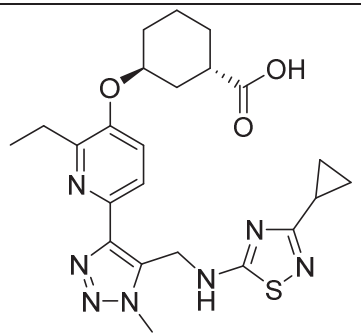
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
386	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-(ciclopropil-metil)-2H-tetrazol-5-il) amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il) óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 468,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,12 (br t, *J*=6,1 Hz, 1H), 4,82 (br d, *J*=6,1 Hz, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,23 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,62 (br t, *J*=10,5 Hz, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 3H), 2,00 (br d, *J*=13,7 Hz, 1H), 1,85 (br d, *J*=12,2 Hz, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 2H), 1,53 (br s, 1H), 1,48 (br d, *J*=10,1 Hz, 1H), 1,33 - 1,12 (m, 1H), 0,54 - 0,46 (m, 2H), 0,33 (br d, *J*=4,9 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 26 nM.	Exemplo 384
387	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((2-propil-2H-tetrazol-5-il)amino) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 456,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,14 (br t, *J*=5,8 Hz, 1H), 4,84 (br d, *J*=6,1 Hz, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,34 (t, *J*=6,7 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,47 - 2,40 (m, 3H), 2,02 (br d, *J*=12,8 Hz, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 5H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,55 (br s, 1H), 1,49 (br d, *J*=11,6 Hz, 1H), 0,78 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 285 nM.	Exemplo 388

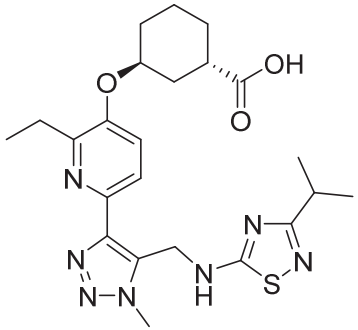
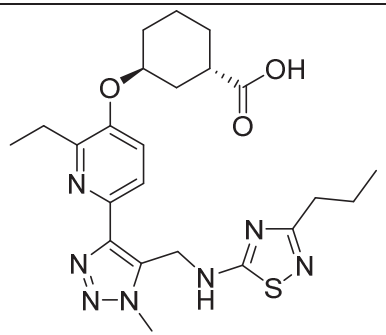
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
388	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-isobutil-2H-tetrazol-5-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 469,9; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,13 (br t, *J*=6,1 Hz, 1H), 4,83 (br d, *J*=5,8 Hz, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,19 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,15 - 1,95 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,68 - 1,52 (m, 3H), 1,49 (br d, *J*=10,4 Hz, 1H), 0,80 (d, *J*=6,7 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 43 nM.	Exemplo 388
389	 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((2-fenil-2H-tetrazol-5-il)amino) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 490,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 4H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 4,88 (br d, *J*=5,8 Hz, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,87 (br d, *J*=16,5 Hz, 2H), 1,79 (br d, *J*=11,6 Hz, 2H), 1,73 (br s, 1H), 1,66 - 1,46 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 84 nM.	Exemplo 384

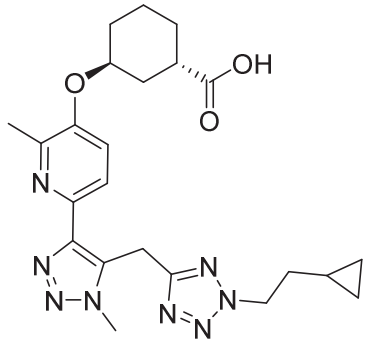
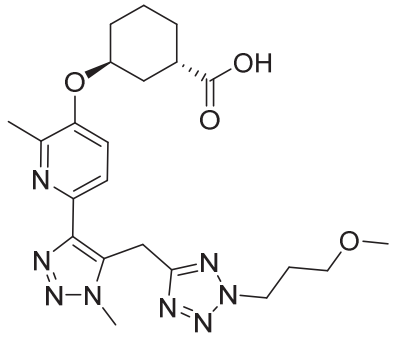
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
390	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-benzil-1H-tetrazol-5-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 504,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,47 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,18 (br d, *J*=5,5 Hz, 4H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,02 - 4,98 (m, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,61 (br s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,72 (m, 3H), 1,71 - 1,36 (m, 5H); $hLPA_1$ IC_{50} = 375 nM.	Exemplo 388
391	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-benzil-2H-tetrazol-5-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 504,1; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 3H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,73 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 3H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 3H), 0,07 - 0,03 (m, 1H); $hLPA_1$ IC_{50} = 23 nM.	Exemplo 388

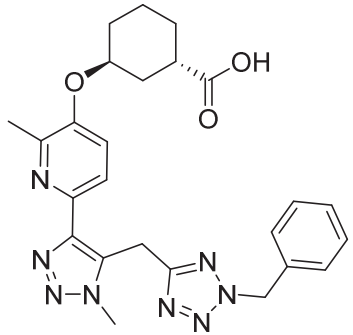
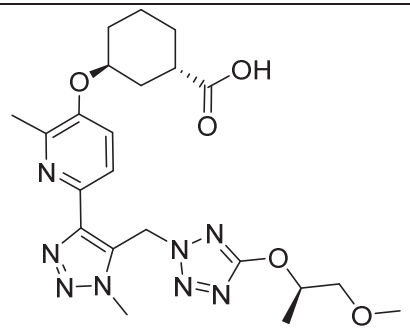
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
392	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-allyl-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 454,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 5,97 (qd, *J*=11,1, 6,0 Hz, 1H), 5,27 (br d, *J*=10,3 Hz, 1H), 5,20 (br d, *J*=17,1 Hz, 1H), 5,02 (br d, *J*=6,0 Hz, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,64 (br t, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,01 (br d, *J*=17,7 Hz, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 167 nM.	Exemplo 388
393	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-Ciclopentil-1,2,4-tiadiazol-5-il) amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 511,9; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 5,12 (br d, *J*=5,2 Hz, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,01 - 2,97 (m, 1H), 2,81 (q, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,00 (br d, *J*=13,1 Hz, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 5H), 1,69 - 1,57 (m, 6H), 1,57 - 1,49 (m, 4H), 1,20 (t, *J*=7,5 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 35 nM.	Exemplo 44

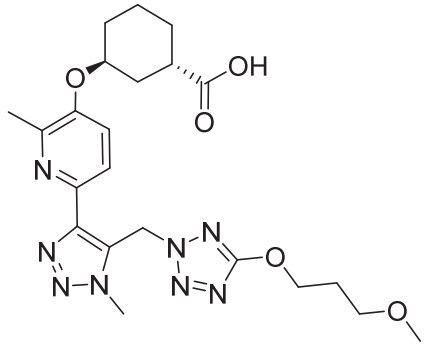
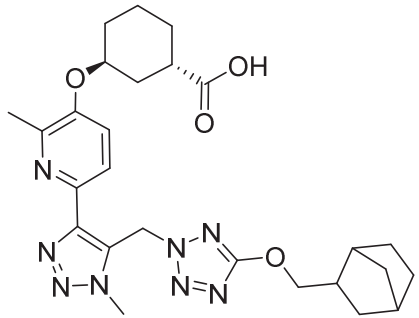
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
394	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-(terc-butil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 500,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,18 - 5,11 (m, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,82 (q, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,01 (br d, *J*=13,4 Hz, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), 1,65 - 1,53 (m, 3H), 1,50 (br s, 1H), 1,25 - 1,19 (m, 3H), 1,19 - 1,13 (m, 9H); $hLPA_1$ IC_{50} = 66 nM.	Exemplo 44
395	 ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(5-(((3-isobutil-1,2,4-tiadiazol-5-il) amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 500,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 5,10 (br d, *J*=4,9 Hz, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,80 (q, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,40 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,85 (br d, *J*=11,3 Hz, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,65 - 1,51 (m, 3H), 1,48 (br s, 1H), 1,26 - 1,13 (m, 3H), 0,83 (d, *J*=6,4 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 22 nM.	Exemplo 44

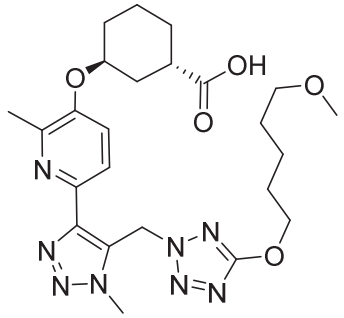
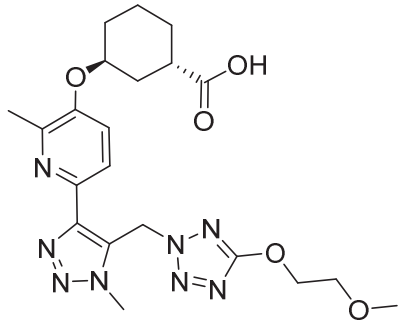
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
396	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-Ciclobutil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 498,04; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,14 (br d, *J*=5,2 Hz, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 2,82 (q, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,61 (br t, *J*=10,5 Hz, 1H), 2,21 - 2,14 (m, 4H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 3H), 1,65 - 1,45 (m, 4H), 1,21 (t, *J*=7,5 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 33 nM.	Exemplo 44
397	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-ciclopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 484,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 5,09 (br d, *J*=5,2 Hz, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,82 (q, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,61 (br t, *J*=10,7 Hz, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,65 - 1,45 (m, 4H), 1,21 (t, *J*=7,5 Hz, 3H), 0,85 - 0,77 (m, 2H), 0,76 - 0,72 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 931 nM.	Exemplo 44

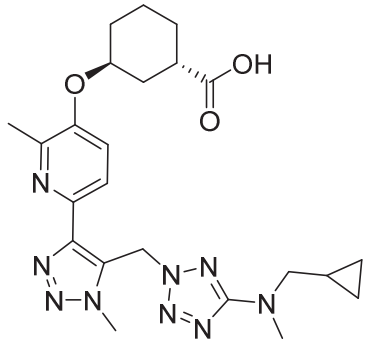
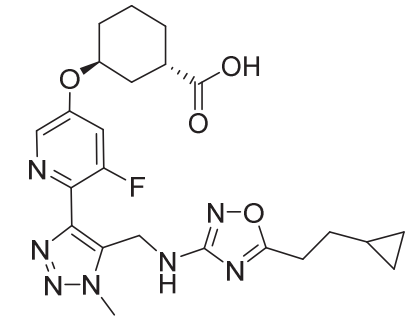
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
398	 ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(5-(((3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 486,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (br s, 1H), 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,12 (br d, *J*=5,2 Hz, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,88 - 2,78 (m, 3H), 2,60 (br t, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 3H), 1,48 (br d, *J*=9,5 Hz, 1H), 1,21 (t, *J*=7,5 Hz, 3H), 1,14 (d, *J*=6,7 Hz, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 59 nM.	Exemplo 44
399	 ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(1-metil-5-(((3-propil-1,2,4-tiadiazol-5-il) amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 486,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,11 (br d, *J*=4,6 Hz, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,81 (q, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,60 (br t, *J*=10,7 Hz, 1H), 2,01 (br d, *J*=13,4 Hz, 1H), 1,85 (br d, *J*=13,1 Hz, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 6H), 1,48 (br d, *J*=8,9 Hz, 1H), 1,22 - 1,16 (m, 3H), 0,85 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); hLPA$_1$ IC_{50} = 73 nM.	Exemplo 44

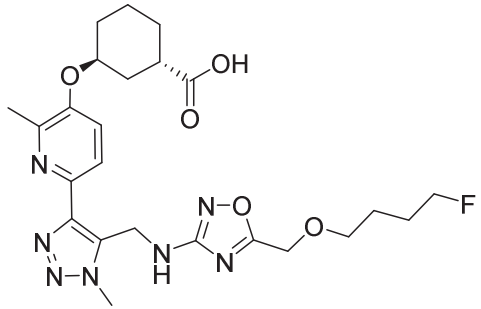
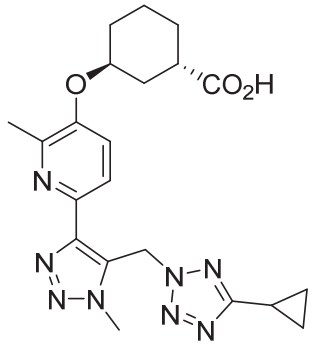
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
400	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[2-(2-ciclo-propiletil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi}ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 467,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,43 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,62 (t, *J*=6,7 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,59 (br s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,98 (br d, *J*=12,2 Hz, 1H), 1,83 (br s, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 4H), 1,63 - 1,45 (m, 4H), 0,50 (br s, 1H), 0,23 - 0,19 (m, 2H), -0,16 (br d, *J*=4,6 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 128 nM.	Exemplo 400
401	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[2-(3-metóxi-propil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi}ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 471,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,59 (t, *J*=6,9 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,25 - 3,13 (m, 2H), 3,12 - 3,08 (m, 3H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,07 - 1,94 (m, 3H), 1,83 (br d, *J*=12,2 Hz, 1H), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 3H), 1,46 (br d, *J*=10,9 Hz, 1H); $hLPA_1$ IC_{50} = 1124 nM.	Exemplo 400

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
402	 ácido (1S,3S)-3-[(6-{5-[(2-benzil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-2-metilpiridin-3-il)oxi]ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 489,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (br d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,40 (br d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,30 (br d, *J*=3,7 Hz, 3H), 7,20 (br s, 2H), 5,80 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,71 (br s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,95 (br d, *J*=13,2 Hz, 1H), 1,82 (br d, *J*=10,1 Hz, 1H), 1,75 (br d, *J*=10,3 Hz, 2H), 1,56 (br d, *J*=6,6 Hz, 2H), 1,51 (br s, 1H), 1,46 (br s, 1H); $hLPA_1$ IC_{50} = 47 nM.	Exemplo 400
403	 ácido (1S,3S)-3-[(6-{5-[(5-{[(2R)-1-metoxipropan-2-il]óxi}-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-2-metilpiridin-3-il)oxi]ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 487,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,98 - 4,82 (m, 1H), 4,76 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,49 (br s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,60 (br t, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,99 (br d, *J*=13,1 Hz, 1H), 1,85 (br d, *J*=11,6 Hz, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,64 - 1,43 (m, 4H), 1,24 (d, *J*=6,3 Hz, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 250 nM.	Exemplo 316

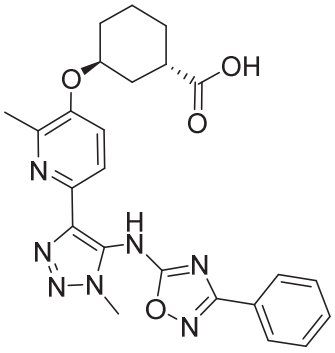
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
404	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(3-metóxi-propóxi)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi}ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 487,3; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,31 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,58 - 3,42 (m, 2H), 3,21 - 3,16 (m, 3H), 2,60 (br t, *J*=10,3 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,02 - 1,81 (m, 4H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 365 nM.	Exemplo 316
405	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-({biciclo[2,2,1]heptan-2-il} metóxi)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 523,4; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,45 (br d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,38 (br s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,58 (br d, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,48 - 2,31 (m, 3H), 2,23 (br s, 1H), 2,15 (br d, *J*=15,5 Hz, 2H), 1,98 (br d, *J*=13,8 Hz, 1H), 1,83 (br d, *J*=11,1 Hz, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,64 (br s, 1H), 1,62 - 1,50 (m, 3H), 1,46 (br d, *J*=12,9 Hz, 2H), 1,39 (br s, 1H), 1,34 - 1,21 (m, 3H), 1,10 (br d, *J*=7,7 Hz, 1H), 1,04 (br s, 1H), 0,67 (br d, *J*=7,4 Hz, 1H); $hLPA_1$ IC_{50} = 47 nM.	Exemplo 316

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
406	 ácido (1S,3S)-3-({6-[5-({5-[(5-metóxi-pentil)oxi]-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il}metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metilpiridin-3-il} óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 515; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,45 (br d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,44 - 6,31 (m, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,25 (br t, *J*=6,4 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,25 (br t, *J*=6,3 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,57 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,97 (br d, *J*=13,5 Hz, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 3H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 1,62 - 1,42 (m, 5H), 1,41 - 1,20 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 681 nM.	Exemplo 316
407	 ácido (1S,3S)-3-{[6-(5-{[5-(2-metóxi-etóxi)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]metil}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]óxi} ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 473,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,46 (br d, *J*=8,7 Hz, 1H), 6,41 (br s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,38 (br d, *J*=4,2 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,63 - 3,60 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,60 (br s, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,99 (br d, *J*=14,0 Hz, 1H), 1,84 (br d, *J*=12,7 Hz, 1H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 1,52 (br s, 1H), 1,47 (br d, *J*=9,6 Hz, 1H); $hLPA_1$ IC_{50} = 142 nM.	Exemplo 316

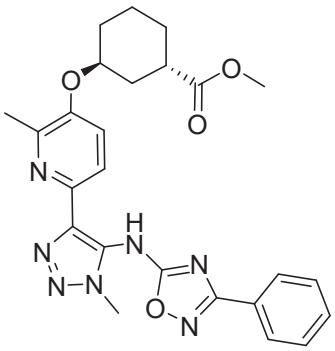
No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
408	 ácido (1S,3S)-3-({6-[5-({5-[(ciclopropil metil)(metil)amino]-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il}metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metilpiridin-3-il}óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 482,1; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,17 (d, *J*=6,7 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,97 (br d, *J*=13,4 Hz, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 3H), 1,62 - 1,54 (m, 2H), 1,54 - 1,44 (m, 2H), 0,99 (br s, 1H), 0,48 - 0,42 (m, 2H), 0,17 (br d, *J*=4,6 Hz, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 339 nM.	Exemplo 362
409	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-(2-ciclopropil etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-fluorpiridin-3-il)óxi) ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+$ = 486; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (s, 1H), 7,57 (br d, *J*=11,9 Hz, 1H), 7,17 (br t, *J*=5,3 Hz, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,62 (br d, *J*=5,5 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,73 (br t, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 3H), 1,72 - 1,60 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 4H), 0,72 - 0,63 (m, 1H), 0,36 (br d, *J*=7,6 Hz, 2H), 0,01 (br d, *J*=4,3 Hz, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 1920 nM.	Exemplo 42

No. Ex.	Estrutura & Nome	Dados Analíticos & Biológicos	Método
410	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-((4-flúor-butóxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 518,3; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,78 (br d, *J*=2,6 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,54 (br t, *J*=5,7 Hz, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,62 (t, *J*=6,2 Hz, 2H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,09 - 1,89 (m, 5H), 1,88 - 1,64 (m, 9H); ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -218,68 (s, 1F); $hLPA_1$ IC_{50} = 43 nM.	Exemplos 42
412	 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((5-ciclopropil-2H-tetrazol-2-il)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+$ = 439,2; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,45 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,47 - 6,34 (m, 2H), 4,71 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,46 (br d, *J*=9,2 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,11 (tt, *J*=8,6, 4,7 Hz, 1H), 1,88 (br d, *J*=12,8 Hz, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,64 - 1,39 (m, 4H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,82 (t, *J*=3,4 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 384 nM.	Exemplos 105, 106

Exemplo 411. Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxílico, 2 TFA



411A. (1S,3S)-3-((2-Metil-6-(1-metil-5-((3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)óxi)ciclo-hexano-1-carboxilato de metila, 2 TFA



[00505] A uma solução de Intermediário 18 (20 mg, 0,058 mmol) em 1,4-dioxana (1 mL) foram adicionados 5-cloro-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (10 mg, 0,058 mmol), $Zn(OAc)_2$ (6 mg, 0,035 mmol), 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno (3,7 mg, 6,37 µmol), aduto de $Pd_2(dba)_3$-$CHCl_3$ (3 mg, 2,90 µmol) e K_2CO_3 (16 mg, 0,116 mmol). O recipiente de reação foi avaliado e retroabastecido com Ar (3X). A mistura de reação foi agitada a 100ºC por 18 h, então foi esfriada para RT e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa: Coluna: Sunfire Prep C18 OBD 5u 30 x 100mm; Fase móvel A: MeCN 10% - H_2O 90% - TFA 0,1%; Fase móvel B: MeCN 90% - H_2O 10% - TFA 0,1%; Gradiente: 20-100% B durante 12 min; Fluxo: 40 mL/min. Frações contendo o produto desejado foram combinadas e

secas por meio de evaporação centrífuga para dar o composto do título (4 mg, 10%) como um sólido branco. LCMS, $[M+H]^+$ = 490,2. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,88 - 7,82 (m, 3H), 7,64 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 3H), 4,83 - 4,78 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,97 - 1,81 (m, 3H), 1,74 - 1,52 (m, 4H).

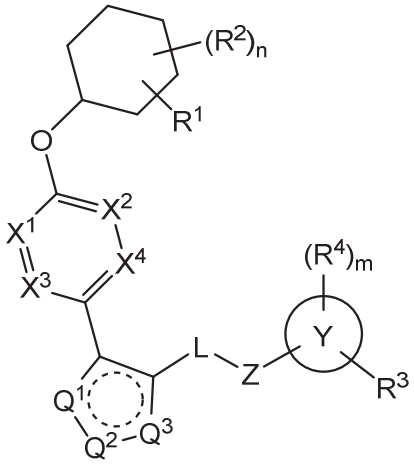
Exemplo 411

[00506] O composto do título (3,1 mg, 79% de rendimento, sólido branco) foi preparado a partir de 411A de acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 275. LCMS, $[M+H]^+$ = 476,1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 - 7,82 (m, 3H), 7,64 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 3H), 4,83 - 4,77 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,79 - 2,70 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,80 (m, 3H), 1,73 - 1,57 (m, 4H). $hLPA_1$ IC_{50} = 1440 nM.

Outros elementos da invenção devem ser tornar aparentes no curso das descrições acima de modalidades exemplares que são dadas para ilustração da invenção e não pretendem ser limitantes da mesma. A presente invenção pode ser concretizada em outras formas específicas sem se afastar do espírito ou atributos essenciais da mesma. A presente invenção compreende todas as combinações de aspectos preferidos da invenção mencionados aqui. É compreendido que qualquer uma e todas as modalidades da presente invenção podem ser tomadas em conjunto com qualquer outra modalidade ou modalidades para descrever modalidades adicionais. É também compreendido que cada elemento individual das modalidades é sua própria modalidade independente. Ainda, qualquer elemento de uma modalidade pretende ser combinado com qualquer um e todos os outros elementos de qualquer modalidade para descrever uma modalidade adicional.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de acordo com a Fórmula (I):



(I),

ou um estereoisômero, tautômero ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que

X^1, X^2, X^3 e X^4 são cada um independentemente CR^5 ou N; contanto que não mais do que dois de X^1, X^2, X^3 ou X^4 sejam N;

um de Q^1, Q^2 e Q^3 é NR^6 e os outros dois são N; e o círculo pontilhado significa ligações opcionais formando um anel aromático;

L é uma ligação covalente ou C_{1-4} alquileno substituído com 0 a 4 R^7;

Z é CHR^{8a}, NR^{8b} ou O;

o anel Y é uma heteroarila de 5 membros ou heterociclila de 5 membros, cada um dos quais contém independentemente um átomo de nitrogênio e pelo menos um outro heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^1 é $(-CH_2)_aR^9$;

a é um número inteiro de 0 ou 1;

R^2 é cada um independentemente halo, ciano, hidroxila, amino, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila,

heterociclila de 4 a 6 membros, alquilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcóxi, alcoxialquila, haloalcoxialquila ou haloalcóxi;

n é um número inteiro de 0, 1 ou 2;

R^3 é halo, ciano, hidroxila, amino, oxo, $-OR^a$, $-SR^a$, =S, $-NR^cR^c$, =NH, =N-OH, $=NR^a$, $=N-OR^a$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NHR^b$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$,

$-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$,

$-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-OC(O)NR^cR^c$,

$-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$, $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila deuterada, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} heteroalquila, arila de 6 a 10 membros, arilalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, heteroarilalquila, carbociclila de 3 a 8 membros substituída com 0 a 1 $=CH_2$, carbociclilalquila, heterociclila de 4 a 8 membros ou heterociclilalquila; em que a alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, carbociclila, heterociclila e R^a, sozinhas ou como parte de um outro grupo, são cada uma independentemente substituídas com 0 a 5 R^d;

R^a é selecionado de C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila deuterada, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, carbociclila, carbociclilalquila, heterociclila e heterociclolalquila;

R^b é cada um independentemente hidrogênio ou R^a;

R^c é cada um independentemente R^b; ou alternativamente, dois R^c, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam uma heterociclila de 4 a 7 membros;

R^d é cada um independentemente selecionado de R^a, alcóxi, haloalcóxi, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, cicloalcóxi, heterociclilóxi, haloalcóxi, alcoxialcóxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, arilamino, aralquilamino, arilóxi, aralquilóxi, heteroarilóxi, heteroarilalquilóxi, alquiltio, halo, ciano, hidroxila, amino, oxo, $-OR^a$, $-SR^a$, =S, $-NR^c$

R^c, =NH, =N-OH, =NR^a, =N-OR^a, -NO_2, -$S(O)_2R^a$, -$S(O)_2NHR^b$, -$S(O)_2NR^cR^c$, -$S(O)_2OR^b$,

-$OS(O)_2R^b$, -$OS(O)_2OR^b$, -$P(O)(OR^b)(OR^b)$, -$C(O)R^b$, -$C(NR^b)R^b$, -$C(O)OR^b$,

-$C(O)NR^cR^c$, -$C(NR^b)NR^cR^c$, -$OC(O)R^b$, -$NR^bC(O)R^b$, -$OC(O)OR^b$, -$NR^bC(O)OR^b$,

-$NR^bC(O)NR^cR^c$, -$NR^bC(NR^b)R^b$ e -$NR^bC(NR^b)NR^cR^c$; ou alternativamente um ou dois R^d na alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, carbociclila ou heterociclila, tomado junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) eles estão ligados formam uma porção cíclica ou em ponte;

R^4 é cada um independentemente halo, hidroxila, amino, ciano, -$C(O)NH_2$,

-$C(O)NR^{12a}R^{12b}$, $C(O)OR^{12a}$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-6} alcoxialquila, C_{1-4} alcóxi, oxo (=O) ou imino (=NH); ou alternativamente R^3 e R^4, tomados junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam porção carbociclila ou heterociclila;

m é um número inteiro de 0, 1 ou 2;

R^5 é hidrogênio, halo, ciano, hidroxila, amino, C_{1-6} alquila, alquilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, alcóxi ou haloalcóxi;

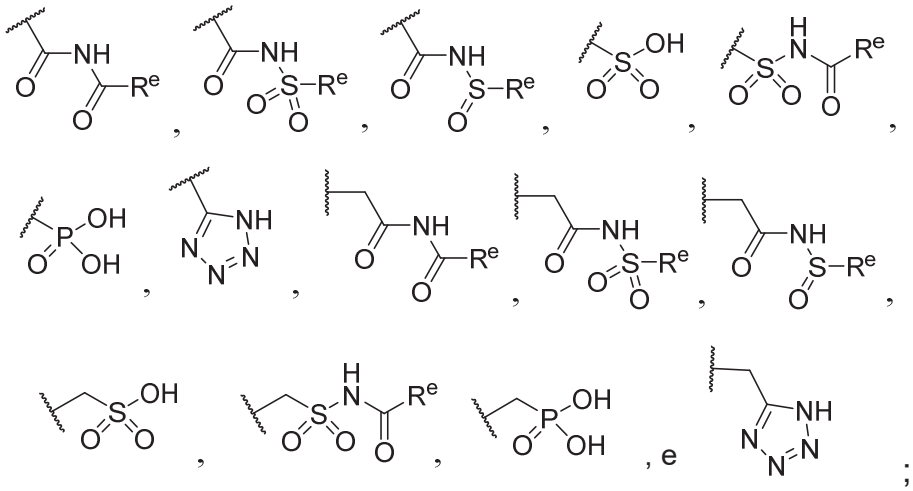
R^6 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, alquilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, alcóxi ou haloalcóxi;

R^7 é halo, oxo, ciano, hidroxila, amino, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, alquilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, alcóxi ou haloalcóxi;

R^{8a} é hidrogênio, halo, ciano ou C_{1-4} alquila;

R^{8b} é hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

R^9 é selecionado de –CN, $–C(O)OR^{10}$, $–C(O)NR^{11a}R^{11b}$,



R^e é C_{1-6} alquila, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila ou haloalcoxialquila;

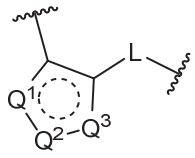
R^{10} é hidrogênio ou C_{1-10} alquila;

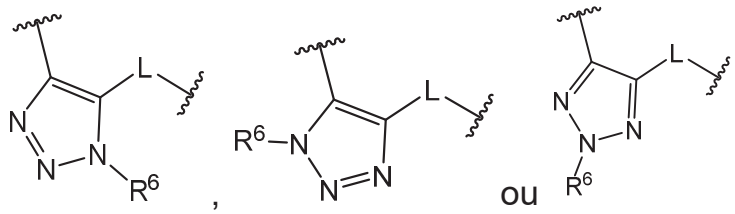
R^{11a} e R^{11b} são cada um independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, alquilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, alcóxi ou haloalcóxi;

R^{12a} é C_{1-4} alquila; e

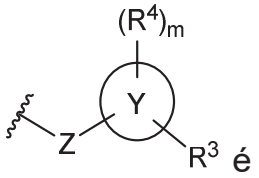
R^{12b} é hidrogênio ou C_{1-4} alquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

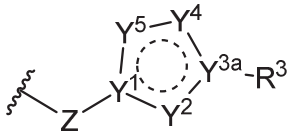
a porção  é



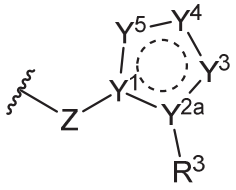
3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a porção:



é



ou



;

Y^1, Y^{2a} e Y^{3a} são, cada um independentemente, selecionados de C ou N; e o círculo pontilhado denota ligações opcionais;

Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5 são, cada um independentemente, selecionados de C, CR^{4a}, N, NR^{4b}, S ou O; contanto que (1) pelo menos um de (Y^1, Y^2, Y^{3a}, Y^4 e Y^5) ou pelo menos um de (Y^1, Y^{2a}, Y^3, Y^4 e Y^5) seja N ou NR^{4b} e (2) pelo menos um de (Y^1, Y^2, Y^{3a}, Y^4 e Y^5) ou pelo menos um de (Y^1, Y^{2a}, Y^3, Y^4 e Y^5) seja C ou CR^{4a};

R^{4a} é cada um independentemente hidrogênio, halo, oxo, imino, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-6} alcoxialquila, C_{1-4} alcóxi; e

R^{4b} é cada um independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que

R^3 é halo, ciano, hidroxila, amino, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^c$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} heteroalquila, arila de 6 a 10 membros, arilalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, heteroarilalquila, carbociclila de 3 a 8 membros, carbociclilalquila, heterociclila de 4 a 8 membros ou heterociclilalquila; em que a alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, carbociclila, heterociclila e R^a, sozinhas ou como parte de um outro grupo, são cada uma independentemente substituídas com 0 a 5 R^d,

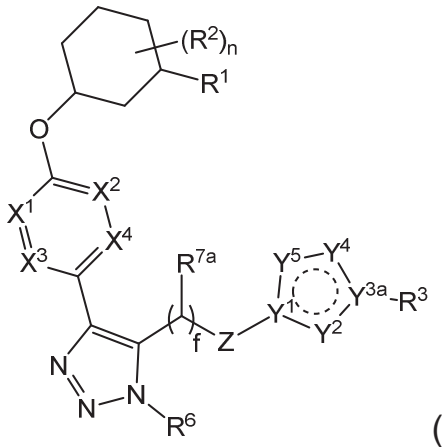
R^a é selecionado de C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila deuterada, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, carbociclila, carbociclilalquila, heterociclila e heterocicloalquila;

R^b é cada um independentemente hidrogênio ou R^a;

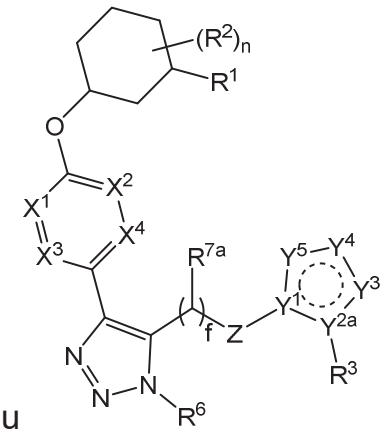
R^c é cada um independentemente R^b; ou alternativamente, dois R^c, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam uma heterociclila de 4 a 7 membros;

R^d é cada um independentemente selecionado de R^a, alcóxi, haloalcóxi, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, cicloalcóxi, heterociclilóxi, haloalcóxi, alcoxialcóxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, arilamino, aralquilamino, arilóxi, aralquilóxi, heteroarilóxi, heteroarilalquilóxi, alquiltio, halo, ciano, hidroxila, amino, oxo, -OR^a, -SR^a, e -NR^cR^c; ou alternativamente um ou dois R^d em alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, carbociclila ou heterociclila, tomados junto com os átomos aos quais o R^d está ligado, formam uma porção cíclica ou em ponte.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é representado pela Fórmula (IIa) ou (IIb):



(IIa) ou



(IIb),

Y^1, Y^{2a} e Y^{3a} são, cada um independentemente, selecionados de C ou N;

Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5 são, cada um independentemente, selecionados de C, CR^{4a}, N, NR^{4b}, S ou O; contanto que pelo menos um de (Y^1, Y^2, Y^{3a}, Y^4 e Y^5) ou pelo menos um de (Y^1, Y^{2a}, Y^3, Y^4 e Y^5) seja N ou NR^{4b}; e o círculo pontilhado denota ligações opcionais;

R^{4a} é cada um independentemente hidrogênio, halo, hidro-

xila, ciano, -C(O)NH_2, -C(O)$NR^{12a}R^{12b}$, C(O)OR^{12a}, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-6} alcoxialquila, C_{1-4} alcóxi, oxo ou imino; ou alternativamente, R^3 e R^{4a}, tomados junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam uma porção carbociclila ou heterociclila;

R^{12a} é C_{1-4} alquila;

R^{12b} é hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

R^{4b} é cada um independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

R^{7a} é cada um independentemente hidrogênio, halo, ciano, hidroxila, amino, C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, alquilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, alcóxi ou haloalcóxi;

f é um número inteiro de 0, 1 ou 2;

Z é CH_2 ou NR^{8b}; contanto que quando Z for NR^{8b}, Y^1 seja C;

n é 0 ou 1;

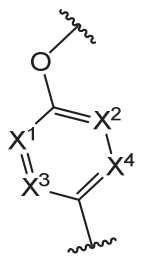
R^6 é C_{1-4} alquila; e

R^1, R^2, n, R^3, R^{8b}, X^1, X^2, X^3 e X^4 são iguais tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

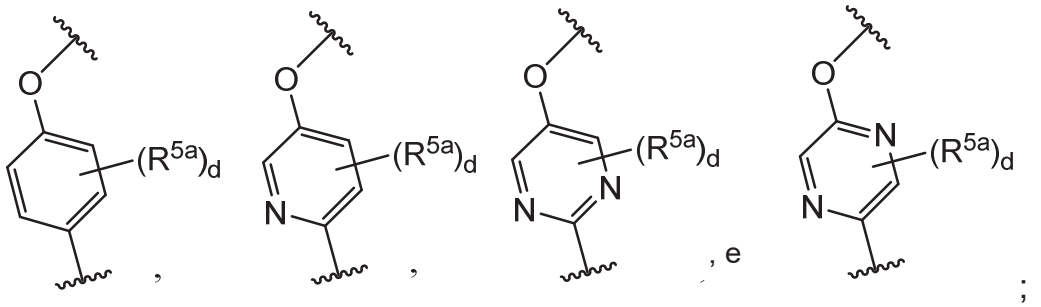
6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que X^1 é CR^5, onde R^5 é hidrogênio ou C_{1-4} alquila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que X^3 é N.

8. Composto de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que a porção



é selecionada de

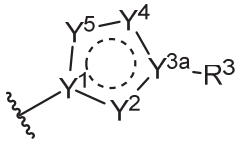


;

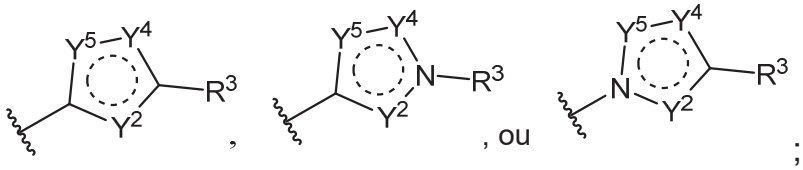
R^{5a} é cada um independentemente halo, ciano, hidroxila, amino, C_{1-6} alquila, alquilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, alcóxi ou haloalcóxi; e

d é um número inteiro de 0, 1 ou 2.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 8, caracterizado pelo fato de que a porção



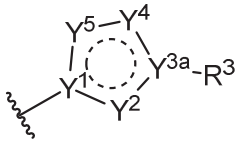
é



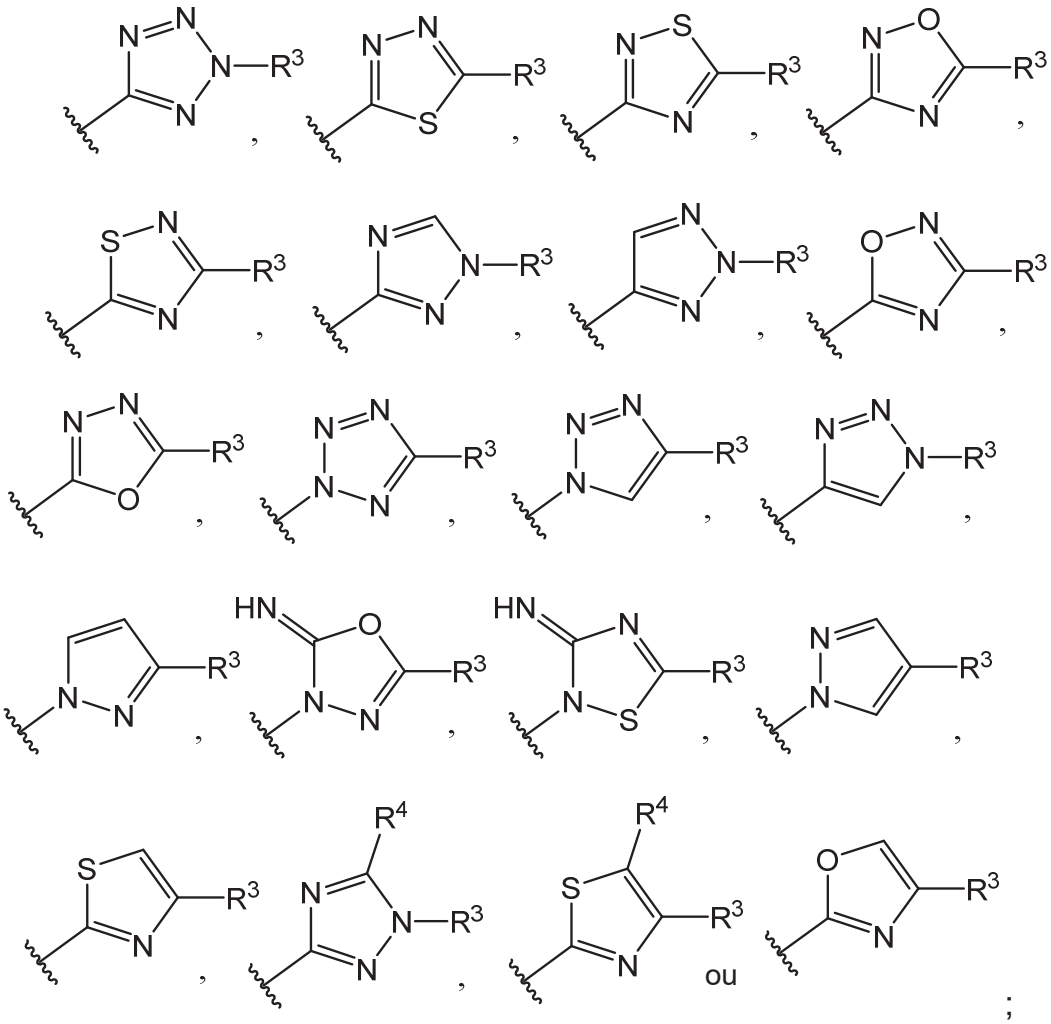
;

Y^2, Y^4 e Y^5 são cada um independentemente C, CR^{4a}, N, O ou S.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a porção

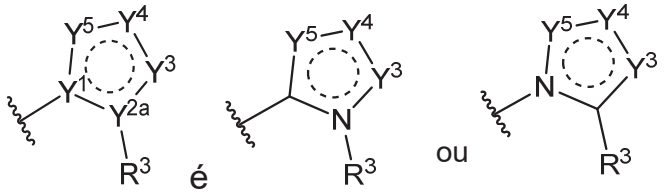


é



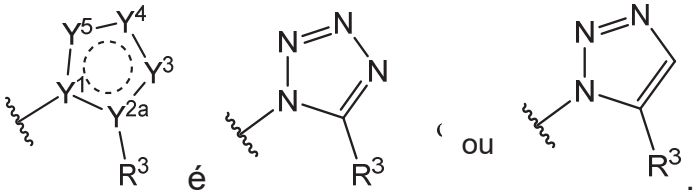
R^4 é metila, Cl ou F.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 8, caracterizado pelo fato de que a porção

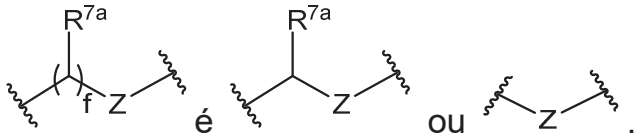


Y^3, Y^4 e Y^5 são cada um independentemente C, N, O ou S.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a porção



13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 12, caracterizado pelo fato de que a porção

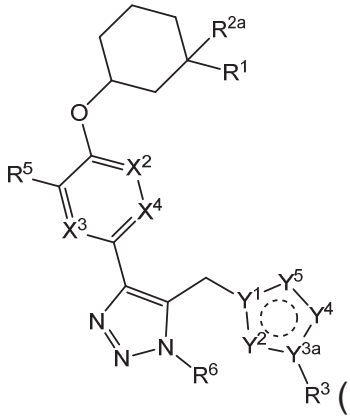


é ou .

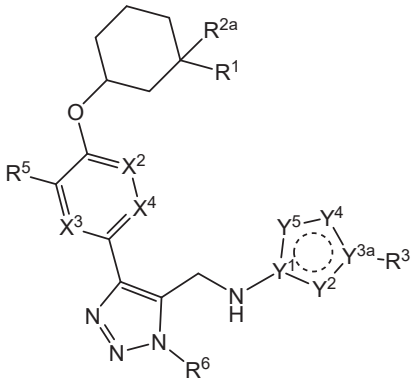
14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 13, caracterizado pelo fato de que R^{7a} é hidrogênio.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 14, caracterizado pelo fato de que R^1 é CO_2H.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 15, caracterizado pelo fato de que é representado pela Fórmula (IIIa) ou (IIIb):



(IIIa) ou



(IIIb),

Y^1 e Y^{3a} são, cada um independentemente, selecionados de C ou N;

Y^2, Y^4 e Y^5 são, cada um independentemente, selecionados de C, CR^{4a}, N, S ou O; contanto que pelo menos um de Y^1, Y^2, Y^{3a}, Y^4 e Y^5 seja N ou NR^{4b}; e o círculo pontilhado significa ligações opcionais formando um anel aromático;

R^{2a} é hidrogênio, cloro, flúor ou C_{1-4} alquila;

R^{4a} é cada um independentemente hidrogênio, halo, hidroxila, ciano, $-C(O)NH_2$, -C(O)NHR, C(O)OR, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-6} alcoxialquila ou C_{1-4} alcóxi;

R^{4b} é cada um independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alqui-

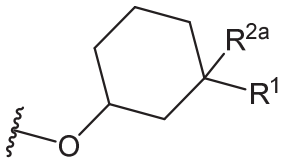
la;

R^5 é hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

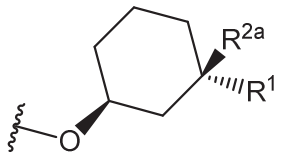
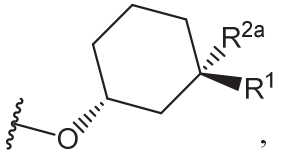
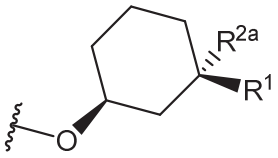
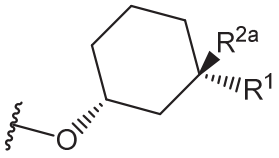
R^6 é C_{1-4} alquila; e

R^1, R^3, X^2, X^3 e X^4 são iguais tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a porção

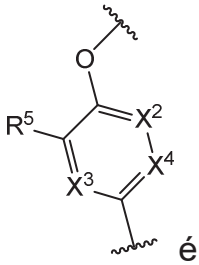
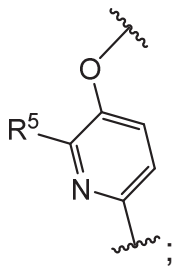


é selecionada de


,

,

e

.

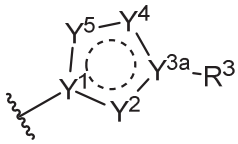
18. Composto de acordo com a reivindicação 16 ou 17, caracterizado pelo fato de que R^1 é CO_2H.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 18, caracterizado pelo fato de que a porção

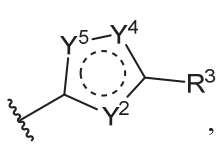

é

;

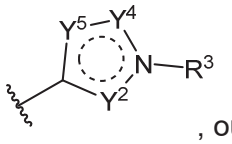
R^5 é hidrogênio, metila ou etila.

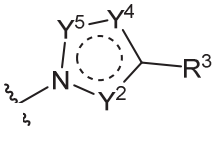
20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 19, caracterizado pelo fato de que a porção



é



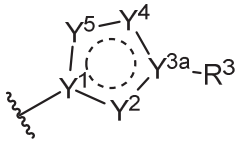
, 

, ou 

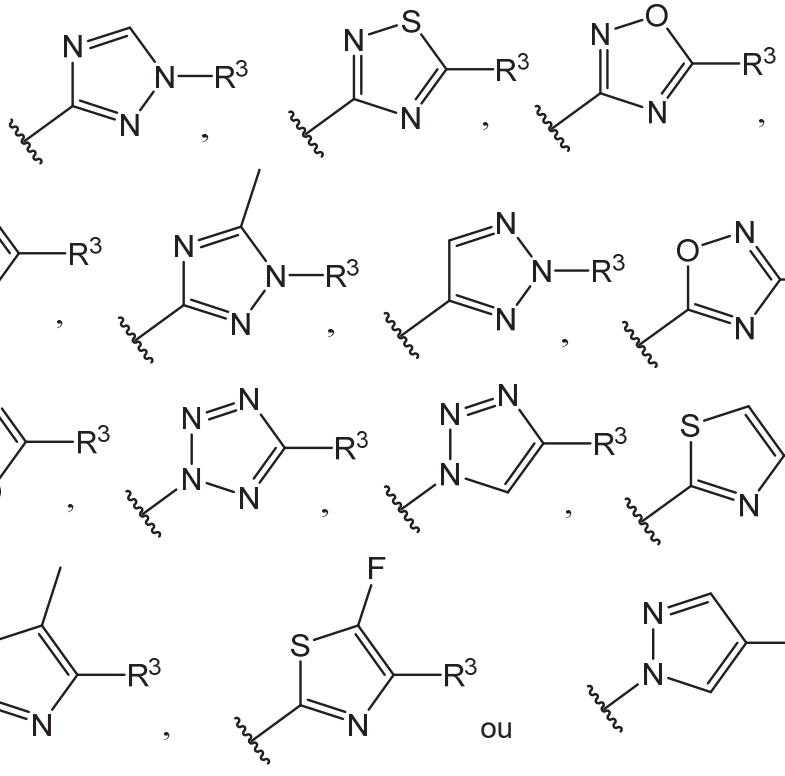
;

Y^2, Y^4 e Y^5 são cada um independentemente C, N, O ou S.

21. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a porção



é



.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 21, caracterizado pelo fato de que

R^3 é halo, ciano, hidroxila, amino, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^c, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila deuterada, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} heteroalquila, arila de 6 a 10 membros, arilalquila, heteroarila de 5 a 10 membros, hetero-

arilalquila, carbociclila de 3 a 8 membros, carbociclilalquila, heterociclila de 4 a 8 membros ou heterociclilalquila; em que a alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, carbociclila, heterociclila e R^a, sozinhas ou como parte de um outro grupo, são cada uma independentemente substituídas com 0 a 5 R^d;

R^a é selecionado de C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila deuterada, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, carbociclila, carbociclilalquila, heterociclila e heterocicloalquila;

R^b é cada um independentemente hidrogênio ou R^a;

R^c é cada um independentemente R^b; ou alternativamente, dois R^c, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam uma heterociclila de 4 a 7 membros;

R^d é cada um independentemente selecionado de R^a, alcóxi, haloalcóxi, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilamino, haloalquila, hidroxialquila, aminoalquila, cicloalcóxi, heterociclilóxi, haloalcóxi, alcoxialcóxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, arilamino, aralquilamino, arilóxi, aralquilóxi, heteroarilóxi, heteroarilalquilóxi, alquiltio, halo, ciano, hidroxila, amino, oxo, -OR^a, -SR^a, e -NR^cR^c; ou alternativamente um ou dois R^d em alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, carbociclila ou heterociclila, tomados junto com os átomos aos quais o R^d está ligado, formam uma porção cíclica ou em ponte.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 22, caracterizado pelo fato de que

R^3 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcóxi deutarado, C_{1-6} haloalcóxi, -S-(C_{1-6} alquila), C_{3-6} cicloalquila, heterociclila de 4 a 6 membros, fenila, (uma heteroarila de 5 ou 6 membros contendo 1 a 3 heteroátomos cada um dos quais é independentemente selecionado de N, O e S), -(C_{1-3} alquileno)-(C_{3-6} cicloalquila), -(C_{1-3} alquileno)-(fenila), -(C_{1-3} alquileno)-(heterociclila de 4 a 6 membros), -O-(C_{3-6}

cicloalquila), -O-(heterociclila de 4 a 6 membros), -O-fenila, -O-(heteroarila de 5 ou 6 membros contendo 1 a 3 heteroátomos cada um dos quais é independentemente selecionado de N, O e S), -O-(C_{1-3} alquileno)-(fenila), -O-(C_{1-3} alquileno)-(C_{3-6} cicloalquila), -NH-(C_{1-3} alquileno)-(fenila), -NH-(C_{1-6} alquila), -NH-(C_{1-6} haloalquila), -NH-fenila, -NH-(C_{3-6} cicloalquila), -NH-(C_{1-3} alquileno)-(C_{3-6} cicloalquila), e -N(C_{1-6} alquila)$_2$; e a alquila, alquileno, cicloalquila, fenila, heterociclila e heteroarila, sozinhos ou como parte de um outro grupo, são cada um independentemente substituídos com 0 a 3 R^d; e

R^d é halo, ciano, hidroxila, amino, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{3-6} cicloalquila, ou

heterociclila de 4 a 6 membros;

R^{4a} é hidrogênio, flúor, cloro, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{2-6} alcoxialquila ou C_{1-4} alcóxi; e

R^{4b} é hidrogênio.

24. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de qualquer um dos Exemplos como descrito no relatório ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais compostos como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 24 ou um estereoisômero, tautômero ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo; e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 ou um estereoisômero, tautômero ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso em terapia.

27. Composto ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal o solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com

qualquer uma das reivindicações 1 a 24 ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de uma doença, distúrbio ou condição associado com desregulagem de receptor 1 de ácido lisofosfatídico (LPA_1).

28. Composto ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou composição para uso de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a doença, distúrbio ou condição é fibrose patológica, rejeição de transplante, câncer, osteoporose ou distúrbios inflamatórios.

29. Composto ou estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo ou composição para uso de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a fibrose patológica é fibrose pulmonar, hepática, renal, cardíaca, dermal, ocular ou pancreática.

30. Composto ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo ou composição para uso de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a doença, distúrbio ou condição é fibrose pulmonar idiopática (IPF), esteatoepatite não alcoólica (NASH), doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), doença renal crônica, doença renal diabética e esclerose sistêmica.

31. Composto ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo ou composição para uso de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer de bexiga, sangue, osso, cérebro, mama, sistema nervoso central, cérvice, cólon, endométrio, esôfago, vesícula biliar, genitália, trato genitourinário, cabeça, rim, laringe, fígado, pulmão, tecido muscular, pescoço, mucosa oral ou nasal, ovário, pâncreas, próstata, pele, baço, intestino delgado, intestino grosso, estômago, testículo ou tireoide.

32. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição como de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de ser para uso em tratamento de fibrose em um mamífero com necessidade do mesmo.

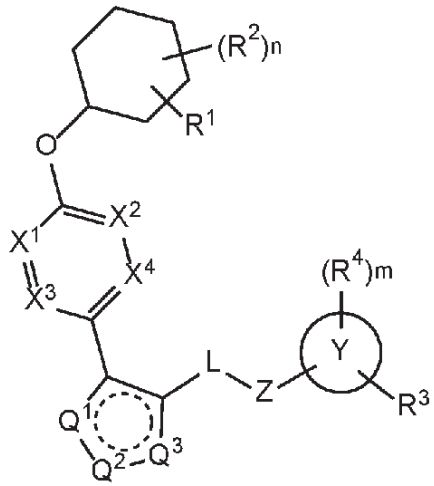
33. Composto ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo ou composição para uso de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a fibrose é fibrose pulmonar idiopática (IPF), esteatoepatite não alcoólica (NASH), doença renal crônica, doença renal diabética e esclerose sistêmica.

34. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, ou um estereoisômero, um tautômero ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica de acor do com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de ser para uso em tratamento de fibrose pulmonar (fibrose pulmonar idiopática), asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), fibrose renal, lesão renal aguda, doença renal crônica, fibrose hepática (esteatoepatite não alcoólica), fibrose da pele, fibrose do intestino, câncer de mama, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de próstata, glioblastoma, câncer de osso, câncer de cólon, câncer de intestino, câncer de cabeça e pescoço, melanoma, mieloma múltiplo, leucemia linfocítica crônica, dor de câncer, metástase de tumor, rejeição de órgão de transplante, escleroderma, fibrose ocular, degeneração macular relacionada com a idade (AMD), retinopatia diabética, doença vascular do colágeno, aterosclerose, fenômeno de Raynaud ou dor neuropática em um mamífero com necessidade do mesmo.

RESUMO

Patente de Invenção: **"AZÓIS TRIAZÓIS DO ÁCIDO CICLO-HEXÍLICO COMO ANTAGONISTAS DE LPA".**

A invenção refere-se a compostos de Fórmula (I):



(I)

Fórmula (I) ou um estereoisômero, tautômero ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que todas as variáveis são como aqui definidos. Esses compostos são inibidores de receptor de LPA seletivos.