

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201691293** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.10.31

(22) Дата подачи заявки
2014.12.18

(51) Int. Cl. *C07D 231/12* (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
C07D 271/10 (2006.01)

**(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БУТАНОВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ LTA4H**

(31) 13199138.2; 14181155.4

(32) 2013.12.20; 2014.08.15

(33) EP

(86) PCT/IB2014/067086

(87) WO 2015/092740 2015.06.25

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
**Боллбук Биргит, Маркерт Кристиан,
Мильтц Вольфганг, Рен Тилль (CH)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение описывает новые гетероарильные производные бутановой кислоты, которые являются хорошими потенциальными лекарственными средствами особенно в отношении лейкотриен-А4-гидролазы (LTA4H). Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные новые гетероарильные производные бутановой кислоты, к способам применения указанных соединений в лечении различных заболеваний и расстройств, а также к способам получения указанных новых соединений.

A1

201691293

201691293

A1

ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БУТАНОВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ LTA4H

Настоящее изобретение описывает новые гетероарильные производные бутановой кислоты, которые являются хорошими потенциальными лекарственными средствами особенно в отношении лейкотриен-А₄-гидролазы (LTA₄H). Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные новые гетероарильные производные бутановой кислоты, к способам применения указанных соединений в лечении различных заболеваний и расстройств, а также к способам получения указанных новых соединений.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, а также к их применению в ингибировании LTA₄H. Следовательно, соединения по настоящему изобретению могут быть пригодны для лечения заболеваний и/или расстройств, связанных с LTA₄H. Такие заболевания и/или расстройства, как правило, включают в себя острые и хронические воспаления и аутовоспалительные расстройства, такие как воспалительное заболевание кишечника, нейтрофильные дерматозы, аллергии, фиброзные заболевания, васкулиты, артриты, сердечно-сосудистые заболевания, включая атеросклероз, инфаркт миокарда и инсульт, а также рак. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные новые гетероарильные производные бутановой кислоты формулы (I), к способам применения указанных соединений в лечении различных заболеваний и расстройств, а также к способам получения указанных новых соединений.

Уровень техники изобретения

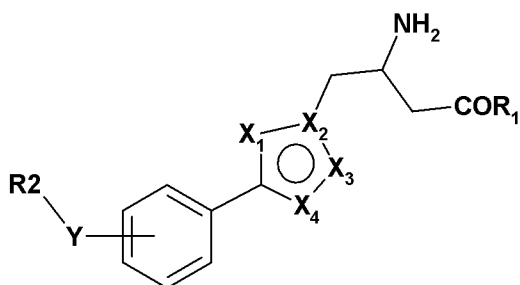
Лейкотриен-А₄-гидролаза (LTA₄H) катализирует гидролиз LTA₄ с получением LTB₄. LTB₄ стимулирует ряд провоспалительных ответов, например, когда может быть вовлечен лейкоцитарный хемотаксис или высвобождение цитокинов. Ингибирование LTA₄H, кроме того, повышает биосинтез противовоспалительного липоксина А₄ с разрешающими свойствами, который может способствовать

купированию хронического воспаления. Ингибирование LTA₄H может поэтому быть благоприятным при заболеваниях, когда хроническое, неразрешенное воспаление может являться критически важным элементом патологии и, оказывается, включает широкий спектр аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний (см. например, Anne M Fourie, Current Opinion in Invest. Drugs 2009, 10, 1173-1182).

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемым солям, и к их применению в ингибировании LTA₄H, и может дополнительно включать в себя лечение заболеваний и/или расстройств, таких как аллергия, легочные, фиброзные, воспалительные, сердечно-сосудистые заболевания, включая атеросклероз, инфаркт миокарда и инсульт, а также рак.

Более конкретно, в варианте осуществления 1 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли;



(I) ,

в которой

R₁ представляет собой OH или NH₂;

Y представляет собой O, S или CH₂;

X₁, X₂, X₃ и X₄ представляют собой N; или

X₁, X₂, X₃ и X₄ выбирают из N, NH, C, CH и O при условии, что по меньшей мере два из X₁, X₂, X₃ или X₄ представляют собой N или NH;

R₂ представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный фенилом; C₃-C₆циклоалкил; фенил, необязательно являющийся замещенным галогеном, циано, C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, C₁-C₆алкокси, или 5-6-членным

гетероарильным кольцом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; или 5-10-членный моно- или бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, циано или галогеном.

Внутренний круг в 5-членном кольце, показанном в формуле (I), означает, что кольцо представляет собой ароматическое кольцо, и, следовательно, члены X₁, X₂, X₃ и/или X₄ должны быть выбраны соответствующим образом, чтобы не нарушать ароматичность.

3-Амино-бутаноатная боковая цепь, показанная на протяжении всего объема изобретения, например, в формуле (I), (II), (III), (IV) или (V), как правило, содержит хиральный центр (атом углерода, несущий аминогруппу). Если не указано иное, соединение формулы (I) включает в себя рацемические и/или хиральные (S)- или (R)-формы.

Подробное описание изобретения

В своем наиболее широком варианте осуществления (вариант осуществления 1) настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, как описано выше в разделе Сущность изобретения.

Вариант осуществления 2 настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁ представляет собой OH или NH₂; Y представляет собой O; X₁, X₂, X₃ и X₄ представляют собой N; и

R₂ представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, циано, C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, C₁-C₆алкокси, или 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; или

R₂ представляет собой 5-10-членный моно- или бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, циано или галогеном.

Вариант осуществления 3 настоящего изобретения относится к

соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где R1 представляет собой OH или NH₂; Y представляет собой CH₂; X1, X2, X3 и X4 представляют собой N; и

R2 представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, циано, C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, C₁-C₆алкокси, или 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; или

R2 представляет собой 5-10-членный моно- или бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, циано или галогеном.

Вариант осуществления 4 настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; где R1 представляет собой OH или NH₂; Y представляет собой O; X1, X2, X3 и X4 выбирают из N, NH, C, CH и O при условии, что по меньшей мере два из X1, X2, X3 или X4 представляют собой N или NH; и

R2 представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, циано, C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, C₁-C₆алкокси, или 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; или

R2 представляет собой 5-10-членный моно- или бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, циано или галогеном.

Вариант осуществления 5 настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; где R1 представляет собой OH или NH₂; Y представляет собой CH₂; X1, X2, X3 и X4 выбирают из N, NH, C, CH и O при условии, что по меньшей мере два из X1, X2, X3 или X4 представляют собой N или NH; и

R2 представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, циано, C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, C₁-C₆алкокси, или 5-6-членным гетероарильным кольцом,

содержащим от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; или

R2 представляет собой 5-10-членный моно- или бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, циано или галогеном.

Вариант осуществления 6 относится к любому из вариантов осуществления 1-5 или его фармацевтически приемлемой соли, где Y присоединен в пара-положении фенильного фрагмента.

Вариант осуществления 7 относится к любому из вариантов осуществления 1-5 или его фармацевтически приемлемой соли, где Y присоединен в мета-положении фенильного фрагмента.

Вариант осуществления 8 настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; где R1 представляет собой OH или NH₂; Y представляет собой O; X1, X2, X3 и X4 представляют собой N; и

R2 представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный фенилом; или C₃-C₆циклоалкил.

Вариант осуществления 9 настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; где R1 представляет собой OH или NH₂; Y представляет собой CH₂; X1, X2, X3 и X4 представляют собой N; и

R2 представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный фенилом; или C₃-C₆циклоалкил.

Вариант осуществления 10 настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; где R1 представляет собой OH или NH₂; Y представляет собой O; X1, X2, X3 и X4 выбирают из N, NH, C, CH и O при условии, что по меньшей мере два из X1, X2, X3 или X4 представляют собой N или NH; и

R2 представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный фенилом; или C₃-C₆циклоалкил.

Вариант осуществления 11 настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; где R1 представляет собой OH или NH₂; Y представляет собой CH₂; X1, X2, X3 и X4 выбирают из N, NH, C, CH и O при условии, что по

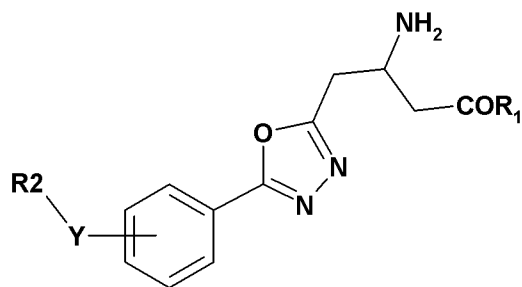
меньшей мере два из X1, X2, X3 или X4 представляют собой N или NH; и

R2 представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный фенилом; или C₃-C₆циклоалкил.

Вариант осуществления 12 относится к любому из вариантов осуществления 8-11, или его фармацевтически приемлемой соли; где Y присоединен в пара-положении фенильного фрагмента.

Вариант осуществления 13 относится к любому из вариантов осуществления 8-11, или его фармацевтически приемлемой соли; где Y присоединен в мета-положении фенильного фрагмента.

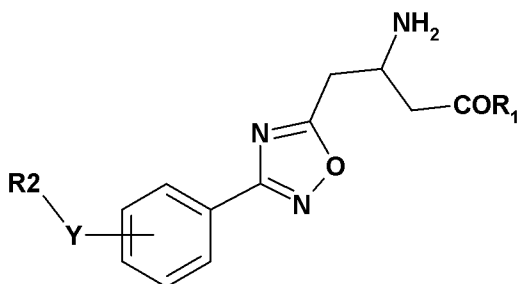
Вариант осуществления 14 относится к соединению по варианту осуществления 1, которое представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль,



(II) ,

где переменные R1, R2 и Y имеют значения, как определено в варианте осуществления 1.

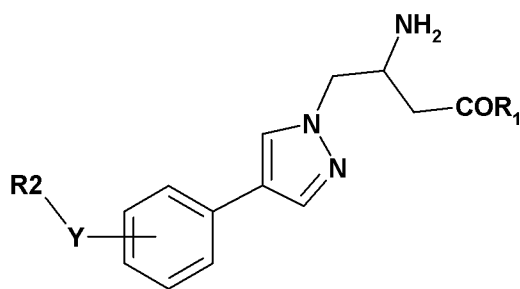
Вариант осуществления 15 относится к соединению по варианту осуществления 1, которое представляет собой соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль,



(III) ,

где переменные R1, R2 и Y имеют значения, как определено в варианте осуществления 1.

Вариант осуществления 16 относится к соединению по варианту осуществления 1, которое представляет собой соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль,



(IV),

где переменные R1, R2 и Y имеют значения, как определено в варианте осуществления 1.

Вариант осуществления 17 относится к любому из вариантов осуществления 14-16 или его фармацевтически приемлемой соли, где Y присоединен в пара-положении фенильного фрагмента.

Вариант осуществления 18 относится к любому из вариантов осуществления 14-16 или его фармацевтически приемлемой соли, где Y присоединен в мета-положении фенильного фрагмента.

Вариант 19 относится к любому из вариантов осуществления 14-18 или его фармацевтически приемлемой соли, где R2 представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный фенилом; или C₃-C₆циклоалкил.

Вариант осуществления 20 относится к любому из вариантов осуществления 14-18 или его фармацевтически приемлемой соли, где R2 представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, циано, C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, C₁-C₆алкокси, или 5-6 членным гетероарильным кольцом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; или R2 представляет собой 5-10-членный моно- или бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, циано или галогеном.

Вариант осуществления 21 относится к любому из вариантов осуществления 14-18 или его фармацевтически приемлемой соли, где R2 представляет собой 5-10-членный моно- или бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, циано или галогеном.

Вариант осуществления 22 относится к любому из вариантов осуществления 1-21, или его фармацевтически приемлемой соли, где R1 представляет собой OH.

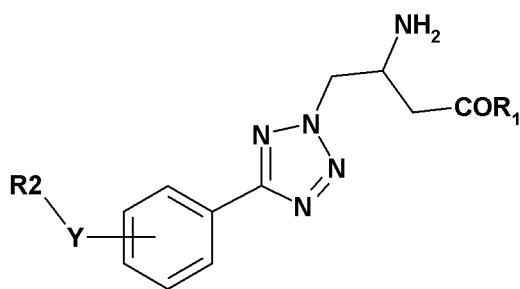
Вариант осуществления 23 относится к соединению формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1-13, или его фармацевтически приемлемой соли; где аминогруппа имеет (R)-конфигурацию.

Вариант осуществления 24 относится к соединению формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1-13, или его фармацевтически приемлемой соли; где аминогруппа имеет (S)-конфигурацию.

Вариант осуществления 25 относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 14-18, или его фармацевтически приемлемой соли, где аминогруппа имеет (R)-конфигурацию.

Вариант осуществления 26 относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 14-18, или его фармацевтически приемлемой соли, где аминогруппа имеет (S)-конфигурацию.

Вариант осуществления 27 относится к соединению формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически приемлемой соли, которое представляет собой соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль;



(V),

где переменные R1, R2 и Y имеют значения, как определено в варианте осуществления 1; или где R1 представляет собой OH; Y представляет собой O; и

R2 представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкокси.

Вариант осуществления 28 относится к соединению по варианту осуществления 27, или его фармацевтически приемлемой соли;

где Y находится в пара-положении.

Вариант осуществления 29 относится к соединению по варианту осуществления 28 или его фармацевтически приемлемой соли;

где первичная аминогруппа в бутаноильной боковой цепи, присоединенной к тетразольному фрагменту формулы (V), имеет (S)-конфигурацию.

Вариант осуществления 30 относится к соединению по варианту осуществления 28 или его фармацевтически приемлемой соли;

где первичная аминогруппа в бутаноильной боковой цепи, присоединенной к тетразольному фрагменту формулы (V), имеет (R)-конфигурацию.

Вариант осуществления 31 относится к соединению формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение выбирают из:

(R)-3-амино-4-(5-(4-(бензо[d]тиазол-2-илокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановой кислоты;

(R)-3-амино-4-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановой кислоты;

(R)-3-амино-4-(5-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановой кислоты;

(R)-3-амино-4-(5-(4-(4-(оксазол-2-ил)фенокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)-бутановой кислоты;

(R)-3-амино-4-(5-(3-(4-хлорфенокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановой кислоты;

(R)-3-амино-4-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановой кислоты;

(R)-3-амино-4-(5-(4-(4-фторфенокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановой кислоты;

(R)-3-амино-4-(5-(4-(3-хлор-4-фторфенокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановой кислоты;

(R)-3-амино-4-(5-(4-(p-толилокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановой кислоты;

(S)-3-амино-4-(5-(3-феноксифенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановой кислоты;

(S)-3-амино-4-(5-(4-(бензо[d]тиазол-2-илокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановой кислоты;

(S)-3-амино-4-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2H-тетразол-2-

ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(3-фенэтоксифенил)-2*H*-тетразол-2-

ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-фенэтоксифенил)-2*H*-тетразол-2-

ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(бензилокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-

ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(3-(бензилокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-

ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-бутоксифенил)-2*H*-тетразол-2-

ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(пентилокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-

ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-

ил)окси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил)бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-((5-(трифторметил)пиридин-2-

ил)окси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил)бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(3-(бензо[*d*]тиазол-2-илокси)фенил)-2*H*-

тетразол-2-ил)бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(3-(3,5-дифторфенокси)фенил)-2*H*-тетразол-

2-ил)бутановой кислоты;

(*S*)-3-амино-4-(5-(4-(*p*-толилокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-

ил)бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-

2-ил)бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-

2-ил)бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(3-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-

5-ил)бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(3-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-

5-ил)бутанамида;

(*S*)-3-амино-4-(4-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1*H*-пиразол-1-

ил)бутановой кислоты; и

(*S*)-3-амино-4-(5-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-

ил)окси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил)бутановой кислоты.

Вариант осуществления 32 относится к фармацевтической

композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-31 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Вариант осуществления 33 относится к комбинации, содержащей терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-31, или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько терапевтически активных соагентов.

Вариант осуществления 34 относится к способу модуляции активности LTA4H у субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-31, или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 35 относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1-31 или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в качестве лекарственного средства, в частности для ингибирования активности LTA4H.

Вариант осуществления 36 относится к соединению по варианту осуществления 27, или его фармацевтически приемлемой соли; где

R2 представляет собой 5-10-членный моно- или бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, циано или галогеном.

Вариант осуществления 37 относится к соединению по варианту осуществления 36, или его фармацевтически приемлемой соли; где Y находится в пара-положении.

Вариант осуществления 38 относится к соединению по варианту осуществления 37 или его фармацевтически приемлемой соли; где первичная аминогруппа в бутаноильной боковой цепи, присоединенной к тетразольному фрагменту формулы (V), имеет (S)-конфигурацию.

Вариант осуществления 39 относится к соединению по варианту осуществления 37 или его фармацевтически приемлемой соли; где первичная аминогруппа в бутаноильной боковой цепи, присоединенной к тетразольному фрагменту формулы (V), имеет (R)-

конфигурацию.

Вариант осуществления 40 относится к соединению по варианту осуществления 27 или его фармацевтически приемлемой соли; где

R1 представляет собой OH; Y представляет собой O; и R2 представляет собой пиридильное кольцо, необязательно замещенное циано или галогеном.

Определения

В данном контексте термин "C₁-C₆алкил" относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному остатку, имеющему до 6 атомов углерода. Если не предусмотрено иное, он относится к углеводородным остаткам, имеющим от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Типичные примеры алкилов включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, *n*-пропил, *изопропил*, *n*-бутил, *втор-бутил*, *изобутил*, *трет-бутил*, *n*-пентил, *изопентил*, *неопентил*, *n*-гексил и тому подобное.

В данном контексте термин "C₁-C₆алкокси" относится к алкил-O-, где алкил определен выше в данном описании. Типичные примеры алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, *трет-бутокси*, пентилокси, гексилокси, циклопропилокси-, циклогексилокси- и тому подобное. Как правило, алкоксигруппы содержат приблизительно от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода.

В данном контексте термин "C₁-C₆алкил, необязательно замещенный галогеном" относится к C₁-C₆алкилу, как определено выше, который может быть замещен одним или несколькими атомами галогена. Примеры включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил, 3-бром-2-фторпропил и 1-бромметил-2-бромэтил.

В данном контексте термин "диC₁₋₆алкиламино" относится к остатку формулы -N(R_a)-R_a, где каждый из R_a представляет собой C₁-C₆алкил, которые могут быть одинаковыми или различными, как определено выше.

В данном контексте термин "C₃-C₆циклоалкил" относится к

насыщенным моноциклическим углеводородным группам с 3–6 атомами углерода. Циклоалкил может также именоваться как карбоциклическое кольцо, и наоборот, дополнительно относясь к числу присутствующих атомов углерода. Если не предусмотрено иное, циклоалкил относится к циклическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 6 кольцевых атомов углерода или от 3 до 4 кольцевых атомов углерода. Типичные примеры моноциклических углеводородных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

В данном контексте термин "галоген" или "гало" относится к фтору, хлору, бром и йоду.

В данном контексте термин "гетероциклил" относится к гетероциклической группе, которая является насыщенной или частично насыщенной и предпочтительно представляет собой моноциклическое или полициклическое кольцо (в случае полициклического кольца, в частности бициклическое, трициклическое или спироциклическое кольцо); и имеет от 3 до 24, более предпочтительно от 4 до 16, наиболее предпочтительно от 5 до 10 и наиболее предпочтительно 5 или 6 атомов в кольце; где один или несколько, предпочтительно от одного до четырех, главным образом один или два кольцевых атома являются гетероатомами (остальные кольцевые атомы, следовательно, являются углеродом). Связывающее кольцо (то есть кольцо, присоединяющее к молекуле), предпочтительно, имеет от 4 до 12, главным образом от 5 до 7 атомов в кольце. Термин гетероциклил исключает гетероарил. Гетероциклическая группа может быть присоединена по гетероатому или атому углерода. Гетероциклил может включать конденсированные или мостиковые кольца, а также спироциклические кольца. Примеры гетероциклов включают тетрагидрофуран (ТГФ), дигидрофуран, 1,4-диоксан, морфолин, 1,4-дитиан, пиперазин, пиперидин, 1,3-диоксолан, имидазолидин, имидазолин, пирролин, пирролидин, тетрагидропиран, дигидропиран оксатиолан, дитиолан, 1,3-диоксан, 1,3-дитиан, оксатиан, тиоморфолин и тому подобное.

Замещенный гетероциклил представляет собой гетероциклильную группу, независимо замещенную 1–4, например, одним, или двумя,

или тремя, или четырьмя заместителями.

В данном контексте термин "гетероарил" относится к 5-14-членной моноциклической- или бициклической-, или трициклической ароматической кольцевой системе, содержащей от 1 до 8 гетероатомов. Как правило, гетероарил представляет собой 5-10-членную кольцевую систему (например, 5-7-членный моноцикл или 8-10-членный бицикл) или 5-7-членную кольцевую систему. Типичные гетероарильные группы включают 2- или 3-тиенил, 2- или 3-фурил, 2- или 3-пирролил, 2-, 4- или 5-имидазолил, 3-, 4-, или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 3- или 5-1,2,4-триазолил, 4- или 5-1,2,3-триазолил, тетразолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 3- или 4-пиридазинил, 3-, 4- или 5-пиразинил, 2-пиразинил, и 2-, 4- или 5-пиримидинил.

Термин "гетероарил" также относится к группе, в которой гетероароматическое кольцо сконденсировано с одним или несколькими арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, где радикал или точка присоединения находится на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-индолизинил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-изоиндолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индазолил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-пуринил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- или 9-хинолизинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолил, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-фталазинил, 2-, 3-, 4-, 5- или 6-нафтиридинил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинил, 2-, 4-, 6- или 7-птеридинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-4aH-карбазолил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-карбазолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-карболинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-фенантридинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- или 9-акридинил, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-перимидинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- или 10-фенатролинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- или 9-феназинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-фенотиазинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-феноксазинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-бензизохинолинил, 2-, 3-, 4- или тиено[2,3-

b]фуранил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- или 11-7Н-пиразино[2,3-с]карбазолил, 2-, 3-, 5-, 6- или 7-2Н-фуоро[3,2-b]пиранил, 2-, 3-, 4-, 5-, 7- или 8-5Н-пиридо[2,3-d]-о-оксазинил, 1-, 3- или 5-1Н-пиразоло[4,3-d]оксазолил, 2-, 4- или 5-4Н-имидазо[4,5-d]тиазолил, 3-, 5- или 8-пиразино[2,3-d]пиридазинил, 2-, 3-, 5- или 6-имидазо[2,1-b]тиазолил, 1-, 3-, 6-, 7-, 8- или 9-фуоро[3,4-с]циннолинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10- или 11-4Н-пиридо[2,3-с]карбазолил, 2-, 3-, 6- или 7-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазинил, 7-бензо[b]тиенил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензимидазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-бензоксапинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-бензоксазинил, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- или 11-1Н-пирроло[1,2-b][2]бензазапинил. Типичные конденсированные гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензо[b]тиенил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензимидазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил.

Замещенный гетероарил представляет собой гетероарильную группу, содержащую один или несколько заместителей.

В данном контексте термин "арил" относится к ароматической углеводородной группе, имеющей 6-20 атомов углерода в кольцевой части. Как правило, арил представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический арил, имеющий 6-20 атомов углерода. Кроме того, термин "арил", в данном контексте, относится к ароматическому заместителю, который может быть одним ароматическим кольцом, или несколькими ароматическими кольцами, которые сконденсированы вместе. Неограничивающие примеры включают фенил, нафтил или тетрагидронафтил.

Замещенный арил представляет собой арильную группу, замещенную 1-5 (например, одним или двумя, или тремя) заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, тиола, циано, нитро, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкенила, C₁-C₄-алкинила, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-тиоалкила, C₁-C₄-алкенилокси, C₁-C₄-алкинилокси, галогена, C₁-C₄-алкилкарбонила, карбокси, C₁-C₄-

алкоксикарбонила, амино, C₁-C₄-алкиламино, ди-C₁-C₄-алкиламино, C₁-C₄-алкиламинокарбонила, ди-C₁-C₄-алкиламинокарбонила, C₁-C₄-алкилкарбониламино, C₁-C₄-алкилкарбонил (C₁-C₄-алкил) амино, сульфонила, сульфамоила, алкилсульфамоила, C₁-C₄-алкиламиносульфонила, где каждая из упомянутых выше углеводородных групп (например, остатки алкила, алкенила, алкинила, алкокси) могут быть дополнительно замещены одним или несколькими остатками, независимо выбранными в каждом случае из атома галогена, гидроксильной или C₁-C₄-алкокси групп.

В данном контексте термины "соль" или "соли" относятся к кислотно-аддитивной или основно-аддитивной соли соединения по настоящему изобретению. "Соли" включают в себя, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по данному изобретению, и, которые, как правило, не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислые и/или основные соли благодаря наличию амино и/или карбоксильных групп или групп, подобных им.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и с органическими кислотами, например, ацетатные, аспартатные, бензоатные, безилатные, бромидные/гидробромидные, бикарбонатные/карбонатные, бисульфатные/сульфатные, камфорсульфонатные, хлоридные/гидрохлоридные, хлортеофиллонатные, цитратные, этандисульфонатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глюкуронатные, гиппуратные, гидройодидные/йодидные, изетионатные, лактатные, лактобионатные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, манделатные, мезилатные, метилсульфатные, нафтоатные, напзилатные, никотинатные, нитратные, октадеканоатные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, фосфатные/гидрофосфатные/дигидрофосфатные, полигалактуронатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфосалицилатные, тартратные, тозилатные и трифторацетатные соли.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и тому подобное.

Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, аммониевые соли и металлы групп I–XII Периодической системы. В некоторых вариантах осуществления соли являются производными солей натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая природные замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и тому подобное. Конкретные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из основного или кислотного фрагмента с помощью обычных химических методик. Обычно такие соли могут быть получены взаимодействием свободных кислотных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат и т.п. Na, Ca, Mg или K) или взаимодействием свободных основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде или в органическом

растворителе или в смеси двух. Обычно, если это возможно, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни дополнительных подходящих солей могут быть найдены, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985) и в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Германия, 2002).

Любая формула, представленная в данном описании, также предназначена для представления немеченых форм, а также изотопномеченых форм соединений. Изотопномеченые соединения имеют структуры, изображенные с помощью формул, приведенных в настоящем документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомами, имеющими выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , соответственно. Изобретение включает в себя различные изотопномеченые соединения, как определено в данном описании, например, те, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или те, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопномеченые соединения могут быть использованы в метаболических исследованиях (с использованием ^{14}C), кинетических исследованиях реакции (с помощью, например, ^2H или ^3H), в методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), в том числе в анализах тканевого распределения лекарственных препаратов или субстратов, а также в радиоактивном лечении больных. В частности, ^{18}F или меченое соединение может быть особенно желательным для исследований ПЭТ или ОФЭКТ. Изотопномеченые соединения формулы (I), как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными тем, которые описаны в прилагаемых к описанию примерах и препаратах с использованием соответствующих

изотопномеченых реагентов вместо немеченого реагента, ранее применяемого.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т.е. ^2H или D), может давать определенные терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической стабильности, например, увеличения периода полужизни *in vivo* или снижения необходимой дозировки, или улучшения терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя соединения формулы (I). Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена с помощью коэффициента изотопного обогащения. Термин "коэффициент изотопного обогащения" в данном контексте означает отношение между изотопным составом и природной распространенностью конкретного изотопа. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению обозначает дейтерий, такое соединение имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого указанного атома дейтерия, по меньшей мере, 3500 (включение дейтерия 52,5% на каждый указанный атом дейтерия), по меньшей мере, 4000 (включение дейтерия 60%), по меньшей мере, 4500 (включение дейтерия 67,5%), по меньшей мере, 5000 (включение дейтерия 75%), по меньшей мере, 5500 (включение дейтерия 82,5%), по меньшей мере, 6000 (включение дейтерия 90%), по меньшей мере, 6333,3 (включение дейтерия 95%), по меньшей мере, 6466,7 (включение дейтерия 97%), по меньшей мере, 6600 (включение дейтерия 99%), или, по меньшей мере, 6633,3 (включение дейтерия 99,5%).

Фармацевтически приемлемые сольваты, в соответствии с изобретением, включают в себя те сольваты, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещен, например, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО.

Соединения по настоящему изобретению, то есть соединения формулы (I), которые содержат группы, способные действовать в качестве доноров и/или акцепторов для водородных связей, могут быть способны образовывать сокристаллы с подходящими образователями сокристаллов. Эти сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) с помощью известных методик

образования сокристаллов. Такие методики включают в себя измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление, или контактирование в растворе соединений формулы (I) с образователями сокристаллов в условиях кристаллизации и выделение сокристаллов, полученных таким образом. Подходящие образователями сокристаллов включают те, которые описаны в заявке WO 2004/078163. Следовательно, изобретение дополнительно предоставляет сокристаллы, содержащие соединение формулы (I).

В данном контексте термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические агенты, замедляющие абсорбцию агенты, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связующие, эксципиенты, разрыхлители, смазывающие вещества, подслащивающие агенты, ароматизаторы, красители и тому подобное, и их комбинации, известные специалисту в данной области техники (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Изд. 18, Mack Printing Company, 1990, стр. 1289-1329). За исключением случаев, когда любой обычный носитель является несовместимым с активным ингредиентом, его использование в терапевтических или фармацевтических композициях рассматривается.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению, относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое вызовет биологическую или медицинскую реакцию у субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, или облегчение симптомов, облегчение состояния, замедление или остановка прогрессирования болезни, или профилактика заболевания и т.д. В одном неограничивающем варианте осуществления изобретения термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое, при введении субъекту, является эффективным для (1), по меньшей мере, частичного смягчения, ингибирования, предупреждения и/или облегчения состояния, или расстройства или заболевания (i),

опосредованного LTA₄H, или (ii), связанного с активностью LTA₄H, или (iii) характеризующегося активностью (нормальной или аномальной) LTA₄H; или (2) снижения или ингибирования активности LTA₄H; или (3) уменьшения или ингибирования экспрессии LTA₄H. В другом неограничивающем варианте осуществления изобретения термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении в клетку или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду, является эффективным для, по меньшей мере, частичного снижения или ингибирования активности LTA₄H; или уменьшения или ингибирования экспрессии LTA₄H частично или полностью.

В данном контексте термин "субъект" относится к животному. Как правило, животное является млекопитающим. Субъект также относится, например, к приматам (например, людям, мужчине или женщине), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления субъектом является примат. В других вариантах осуществления субъектом является человек.

В данном контексте термин "ингибировать", "ингибирование" или "ингибирующий" относится к ослаблению или супрессии исходного состояния, симптома или расстройства, или болезни, или к существенному ослаблению начальной активности биологической активности или процесса.

В данном контексте термин "лечить", "лечащий" или "лечение" любого заболевания или расстройства относится, в одном из вариантов осуществления, к облегчению заболевания или нарушения (т.е. замедление или прекращение, или снижение развития заболевания или, по меньшей мере, одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления изобретения "лечить", "лечащий" или "лечение" относится к смягчению или облегчению, по меньшей мере, одного физического параметра, включая те, которые могут не быть заметны для пациента. В еще одном варианте осуществления "лечить", "лечащий" или "лечение" относится к модуляции заболевания или расстройства, либо физически (например, стабилизация заметного симптома),

физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо то и другое. В еще одном варианте осуществления, "лечить", "лечащий" или "лечение" относится к профилактике или задержке начала или развития, или прогрессирования заболевания или расстройства.

В данном контексте субъект "нуждается в" лечении, если такой субъект получит пользу биологически, с медицинской точки зрения или в качестве жизни от такого лечения.

Все описанные в данном документе способы могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если в контексте не указано иное или иное явно противоречит контексту. Использование любых и всех примеров или формулировки для приведения в качестве примера (например, "такой как"), приведенных в настоящем документе, предназначено только для лучшего освещения изобретения и не накладывает ограничение на объем изобретения, заявленного иным образом.

Любой асимметрический атом (например, углерод или т.п.) соединения(ий) по настоящему изобретению может быть представлен в рацемической или энантиомерно обогащенной, например, (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления каждый асимметрический атом имеет, по меньшей мере, 50% энантиомерный избыток, по меньшей мере, 60% энантиомерный избыток, по меньшей мере, 70% энантиомерный избыток, по меньшей мере, 80% энантиомерный избыток, по меньшей мере, 90% энантиомерный избыток, по меньшей мере, 95% энантиомерный избыток, или, по меньшей мере, 99% энантиомерный избыток в (R)- или (S)- конфигурации. Заместители на атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, присутствовать в *цис*-(Z)- или *транс*-(E)-форме.

Соответственно, в данном контексте соединение по настоящему изобретению может быть в виде одного из возможных изомеров, ротамеров, атропизомеров, таутомеров или их смеси, например, в виде практически чистых геометрических (*цис*- или *транс*-) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей. Для большей ясности, термин "возможные изомеры" не включает в себя позиционные изомеры.

Любые полученные смеси изомеров могут быть разделены на основе физико-химических различий составляющих, на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереоизомеры, рацематы, например, с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные в результате рацематы конечных продуктов или промежуточных продуктов могут быть разделены на оптические антиподы известными способами, например, путем разделения их диастереомерных солей, полученных с оптически активной кислотой или основанием, и выделения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент, таким образом, может быть использован для разделения соединений по настоящему изобретению, на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-*O, O'*-*p*-толуилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфокислотой. Рацемические продукты также могут быть разделены с помощью хиральной хроматографии, например, жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) с использованием хиральной неподвижной фазы.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, включая их соли, также могут быть получены в форме их гидратов или могут включать другие растворители, используемые для их кристаллизации. Соединения по настоящему изобретению могут по своей природе или из-за конструкции образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (включая воду); таким образом, предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (в том числе его фармацевтически приемлемые соли) с одной или несколькими молекулами растворителя. Такими молекулами растворителя являются те, которые обычно используются в фармацевтической области, которые, как известно, безвредны для реципиента, например, вода, этанол и тому подобное. Термин "гидрат" относится к комплексу, где

молекула растворителя представляет собой воду.

Соединения по настоящему изобретению, включая их соли, гидраты и сольваты, могут по своей природе или из-за конструкции образовывать полиморфы.

В другом своем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение, ректальное введение и т.д. Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены в твердой форме (в том числе, без ограничения, капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (в том числе, без ограничения, растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация и/или могут содержать обычные инертные разбавители, смазывающие агенты, или буферные агенты, а также вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы и буферы, и т.д.

Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с

а) разбавителями, например, лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;

б) смазывающими агентами, например, диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; для таблеток также с

с) связующими веществами, например, алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидоном; при желании с

д) дезинтеграторами, например, крахмалами, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью, или шипучими смесями; и/или

е) абсорбентами, красителями, ароматизаторами и

подсластителями.

Таблетки могут быть покрыты либо пленкой, либо покрыты энтеросолюбивой оболочкой в соответствии со способами, известными в данной области техники.

Подходящие композиции для перорального введения содержат эффективное количество соединения по настоящему изобретению в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым способом, известным в данной области для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, отдушек, красителей и консервантов, для того, чтобы получить фармацевтически приемлемые на вид и приятные на вкус препараты. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые пригодны для изготовления таблеток. Эти эксципиенты представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, например, крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие агенты, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки не покрывают оболочкой или покрывают известными методами с целью замедлить дезинтеграцию и абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить пролонгированное действие в течение более длительного периода. Например, может быть использовано вещество для замедления, такое как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат. Композиции для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином

или оливковым маслом.

Некоторые инъеклируемые композиции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, и суспензии преимущественно получают из жирных эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или содержать адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие или эмульгирующие агенты, агенты, способствующие растворению, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически полезные вещества. Указанные композиции получают в соответствии с обычными способами смешивания, гранулирования или покрытия, соответственно, и содержат приблизительно 0,1-75%, или содержат приблизительно 1-50% активного ингредиента.

Подходящие композиции для трансдермального применения содержат эффективное количество соединения по настоящему изобретению с подходящим носителем. Носители, пригодные для трансдермальной доставки включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители, способствующие проникновению через кожу хозяина. Например, трансдермальные изделия находятся в виде бандаж, включающего наружный элемент, резервуар, содержащий соединение необязательно в смеси с носителями, необязательно барьер, контролирующий скорость, для доставки соединения в кожу хозяина с контролируемой и предварительно определенной скоростью в течение продолжительного периода времени, и средство для крепления изделия к коже.

Подходящие композиции для местного применения, например, на кожу и в глаза, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые составы, например, для доставки аэрозоля или тому подобное. Такие локальные системы доставки, в частности, будут целесообразны для дермального применения, например, для лечения рака кожи, например, для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, спреях и тому подобное. Таким образом, они особенно подходят для использования в наружных, в том числе косметических, составах, хорошо известных в данной области техники. Такие составы могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, повышающие тонус

вещества, буферы и консерванты.

В данном контексте местное применение может также относиться к ингаляционному или к интраназальному применению. Они могут быть легко доставлены в форме сухого порошка (либо в чистом виде, в виде смеси, например, сухой смеси с лактозой, либо в виде частиц со смешанными компонентами, например, с фосфолипидами) из ингалятора сухого порошка или спрей-аэрозоля, подающегося из контейнера под избыточным давлением, насоса, распылителя, пульверизатора или небулайзера, с использованием или без использования подходящего пропеллента.

Настоящее изобретение дополнительно предоставляет безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие соединения по настоящему изобретению в качестве активных ингредиентов, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по настоящему изобретению могут быть получены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги, и низкого уровня влаги или условий низкой влажности. Безводная фармацевтическая композиция может быть получена и сохранена таким образом, чтобы ее безводное состояние сохранялось. Соответственно, безводные композиции упаковывают с использованием известных материалов для предотвращения воздействия воды таким образом, что они могут быть включены в подходящие формулярные наборы. Примеры подходящей упаковки включают в себя, но не ограничиваются ими, герметизированные фольги, пластики, контейнеры с единичной дозой (например, ампула), блистерные упаковки, контурные безъячейковые упаковки.

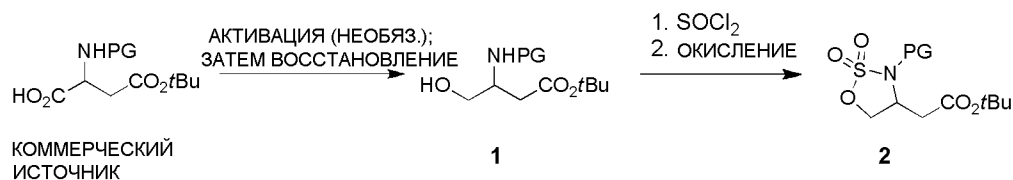
Изобретение дополнительно предоставляет фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат один или несколько агентов, снижающих скорость, с которой соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента будет разлагаться. Такие агенты, которые упоминаются в данном контексте как "стабилизаторы", включают в себя, но не ограничиваются ими, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, pH-буферы, или солевые буферы и т.д.

Методы синтеза гетероарильных производных бутановой кислоты

Агенты по изобретению, например, соединения в соответствии с определением формулы (I), могут быть получены с помощью последовательности реакций реакционной схемы А, включая синтез аминокислотного строительного блока формулы **1**, который обычно получают путем взаимодействия коммерчески доступной защищенной аминокислоты Boc-Асп(OtBu)-ОН селективно, или после активации карбоксильной группы с использованием восстанавливающего агента, например, NaBH_4 , в присутствии растворителя при низких температурах, например, -20°C или тому подобное. В зависимости от стереохимии исходного вещества, (*S*)- или (*R*)-трет-бутил-3-(трет-бутоксикарбонил-амино)-4-гидроксибутаноат получают в качестве хиральных строительных блоков формулы **1**. Переменные в схемах А-Д соответствуют определениям, приведенным в варианте осуществления 1. Кроме того, термин "ЗГ" обозначает защитную группу, такую как трет-бутилоксикарбонил или Boc.

Строительные блоки формулы **1** могут вступать в реакцию с тионилхлоридом в растворителе в присутствии подходящего основания, например, имидазола, который затем взаимодействует с окислительным реагентом, таким как периодат, и обычно в присутствии катализатора, такого как галогенид рутения, с получением циклических строительных блоков формулы **2**, необязательно снова в качестве хирального строительного блока, когда берутся хиральные исходные вещества формулы **1**.

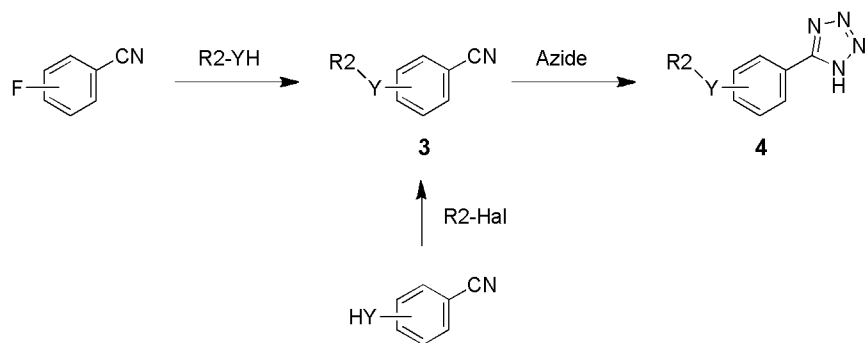
Схема А



В качестве дополнительного блока для синтеза соединений по изобретению, так называемые нитрилы **3** могут быть получены путем взаимодействия коммерчески доступных веществ формулы R²-Hal и соответствующим образом замещенных бензонитрилов (Y=O) в присутствии основания, например, карбоната калия, в растворителе, например, ДМФА и, если необходимо, при повышенной

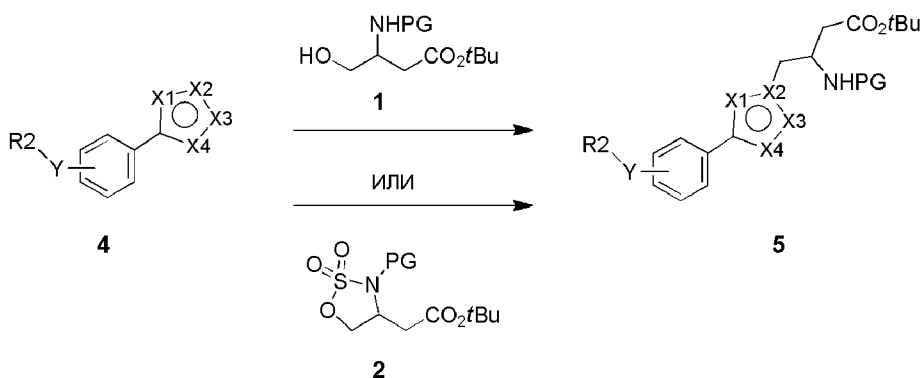
температуре, например, выше 100°C. В качестве альтернативы, нитрилы **3** могут быть получены взаимодействием коммерчески доступных фторзамещенных нитрилов с коммерчески доступными замещенными спиртами, например фенолами.

Схема В



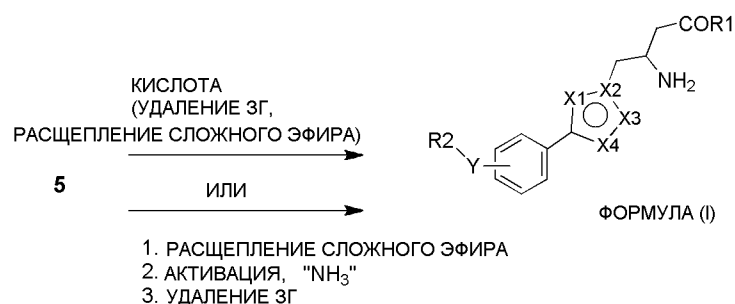
Нитрил **3** затем обычно подвергают взаимодействию с азидом, например, азидотриметилсиланом и, как правило, в присутствии катализатора, такого как дибутилолова (IV) оксид с получением тетразола общей формулы **4**, (см. схему В), который вступает в реакцию с подходящим электрофилом, как правило, с активированным спиртом общей формулы **1**, например, метилированным или тозилированным или иным образом активированным, например, *in situ* в условиях Мицунобу, или, альтернативно, подвергают взаимодействию с активированным циклическим строительным блоком общей формулы **2** с образованием промежуточного соединения общей формулы **5** (схема С). В дополнение к "трет-Бу", алкильными остатками сложноэфирной группы в соединениях **1**, **2** и **5**, в качестве альтернативы, могут быть Bn, Me или Et или другая подходящая защитная группа.

Схема С



Промежуточные соединения **5** затем, как правило, подвергают взаимодействию с кислотой или основанием, например, соляной кислотой или ТФУК, или, например, с пиперидином в качестве основания, как правило, в растворителе, например, в диоксане или дихлорметане, с получением соединения по настоящему изобретению формулы (I), $R1=OH$, согласно схеме D. Для получения соединений, в которых $R1=NH_2$, сложноэфирная группа в формуле **5** может быть расщеплена с получением кислоты, которую затем активируют и подвергают взаимодействию с аммиаком или эквивалентом аммиака. Последующая обработка кислотой дает амид $R1=NH_2$ в соответствии с формулой (I).

Схема D



Альтернативные пути синтеза соединений по изобретению

В зависимости от природы строительных блоков или субстратов, которые берутся в качестве исходных веществ для получения соединения по настоящему изобретению, может оказаться необходимым отклониться от этой общей последовательности реакций, представленной выше. Эти отклонения описаны подробно в следующем разделе, озаглавленном как "Экспериментальный раздел".

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

Аббревиатуры:

2-МеТГФ	2-метилтетрагидрофуран
Асп	аспарагиновая кислота
водн.	водный
Bn или Bzl	бензил
Вос	трет-бутилоксикарбонил
уш.	уширенный
рассол	насыщенный водный раствор NaCl
д	дублет

дд	дублет дублетов
ДХМ	дихлорметан
ДИАД	диизопропилазодикарбоксилат
ДИПЭА	диизопропилэтиламин
ДМЭ	1,2-диметоксиэтан
ДМФА	N,N-диметилформаид
ДМСО	диметилсульфоксид
ЭДК	1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид
ИЭС	ионизация электроспреем
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
экв.	эквивалент (ы)
Прим.	Пример (ы)
Фмос	флуоренилметилоксикарбонил
Глн	глутамин
Глу	глутаминовая кислота
ч	час
НАТУ	1-[бис(диметиламино)метилеи] -1 <i>H</i> -1,2,3- триазоло[4,5- <i>b</i>]-пиридиий 3-оксида гексафторфосфат
НОВТ	гидроксибензотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
изо-PrOH	изопропанол
в вак.	в вакууме
ЖХ	жидкостная хроматография
м	мультиплет/милли, в зависимости от контекста
MeOH	метанол
мг	миллиграмм
мин	минут
МС	масс-спектрометрия
мл	миллилитр
ммоль	миллимоль
м/з	отношение массы к заряду
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
м.д.	миллионные доли

к	квартет
квинт.	квинтет
кт	комнатная температура
Руд	время удерживания
с	синглет
т	триплет
ТБАФ	тетрабутиламмонийфторид
ТБМЭ	трет-бутилметиловый эфир
ТВС	трет-бутилдиметилсилил
трет-Bu	трет-бутил
ТФУК	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
Tos	тозил, <i>p</i> -толуолсульфонил
СЭЖХ	сверхэффективная жидкостная хроматография

Аналитические подробности

ЯМР: Измерения проводились на спектрометре *Bruker Ultrashield™* 400 (400 МГц), *Bruker Ultrashield™* 600 (600 МГц), 400 MHz DRX *Bruker CryoProbe* (400 МГц) или 500 MHz DRX *Bruker CryoProbe* (500 МГц), используя или нет триметилсилан в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги (δ -значения) приведены в миллионных долях в сторону слабого поля от тетраметилсилана, типы расщепления в спектрах обозначены как синглет (с), дублет (д), триплет (т), квартет (к), квинтет (квинт.), мультиплет, неразрешенные или перекрывающиеся сигналы (м), уширенный сигнал (уш.). Дейтерированные растворители приведены в скобках.

ЖХ-МС:

Условия СЭЖХ-МС а:

Система: Waters Acquity UPLC с детектором Waters SQ.

Колонка: Acquity HSS T3 1,8 мкм 2,1x50 мм, температура колонки: 60°C.

Градиент: от 5 до 98% В за 1,4 мин, А = вода + 0,05% муравьиной кислоты + 3,75 mM ацетата аммония, В = ацетонитрил + 0,04% муравьиной кислоты, скорость потока: 1,0 мл/мин.

Условия СЭЖХ-МС b:

Система: Waters Acquity UPLC с детектором Waters SQ.

Колонка: Acquity HSS T3 1,8 мкм 2,1×50 мм, температура колонки: 60°C.

Градиент: от 5 до 98% В за 9,4 мин, А = вода + 0,05% муравьиной кислоты + 3,75 мМ ацетата аммония, В = ацетонитрил + 0,04% муравьиной кислоты, скорость потока: 1,0 мл/мин.

Условия ВЭЖХ с:

Система: Jasco LC-2000 Series с детектором MD-2015.

Колонка: Chiracel OZ 5 мкм 5×250 мм, температура колонки: кт.

85% гептана, 15% *изо*-PrOH + 0,05% ТФУК, скорость потока: 1 мл/мин.

Условия ВЭЖХ d:

Система: Jasco LC-2000 Series с детектором MD-2015.

Колонка: Chiralpak IC 5 мкм 5×250 мм, температура колонки: кт.

60% гептана, 40% EtOH + 0,1% ТФУК, скорость потока: 0,5 мл/мин.

Условия ВЭЖХ e:

Система: Jasco LC-2000 Series с детектором MD-2015.

Колонка: Chiralpak IC 5 мкм 5×250мм, температура колонки: кт.

50% гептана, 50% EtOH + 0,1% ТФУК, скорость потока: 0,5 мл/мин.

Условия ВЭЖХ f:

Система: Agilent 1200 Series с детектором DAD.

Колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм 4,6×250 мм, температура колонки: кт.

60% гептана, 40% EtOH, скорость потока: 0,7 мл/мин.

Условия ВЭЖХ g:

Система: Jasco LC-2000 Series с детектором MD-2015.

Колонка: Chiralpak IC 5 мкм 5×250 мм, температура колонки: кт.

85% гептана, 12% *изо*-PrOH, 3% EtOH + 0,1% ТФУК, скорость потока: 0,5 мл/мин.

Условия ВЭЖХ h:

Система: Agilent 1100 Series с детектором DAD.

Колонка: Chiralpak IC 5 мкм 5×250 мм, температура колонки: кт.

80% гептана, 10% EtOH, 10% MeOH + 0,1% HNEt₂ + 0,1% ТФУК, скорость потока: 1,0 мл/мин.

Препаративные методы:

Система флэш-хроматографии:

Система: Teledyne ISCO, CombiFlash Rf.

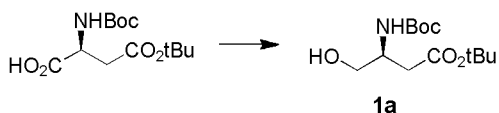
Колонка: заправленные картриджи RediSep Rf.

Образцы обычно адсорбируются на Isolute.

Все реагенты, исходные вещества и промежуточные соединения, используемые в данных примерах, получали из коммерческих источников, или легко получали способами, известными специалистам в данной области техники.

Синтез строительных блоков производных аминокислот

Спирты **1a-1d** получали способом, аналогичным способу, описанному J. Martinez с соавт., *Tetrahedron Letters*, **1991**, 32, 923-926.

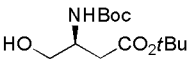
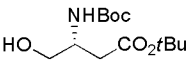
(S)-трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипутаноат (1a)

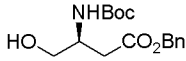
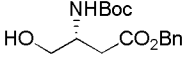
К охлажденному раствору Boc-L-Асп(O-трет-Bu)-ОН (25,0 г, 86,0 ммоль) в ДМЭ (86 мл) последовательно добавляли N-метилморфолин (10,1 мл, 90,0 ммоль) и изобутил хлорформиат (12,2 мл, 91,0 ммоль) с такой скоростью, чтобы температура оставалась ниже 10°C. Через 30 мин выпавший в осадок гидрохлорид N-метилморфолина удаляли фильтрованием, промывали ДМЭ (25 мл), и фильтрат и промочи объединяли в колбе на ледяной бане с солью. Раствор NaBH₄ (4,14 г, 108 ммоль) в воде (30 мл) медленно добавляли, с последующим добавлением воды (70 мл), поддерживая температуру в интервале от -15°C до -30°C. Суспензию фильтровали и тщательно промывали водой. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл), и объединенные органические слои промывали

рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (гептан:EtOAc от 1:0 до 1:1), получая указанное в заголовке соединение в виде густого масла, которое медленно затвердевает.

$M/z=276,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_{\text{уд}}=3,04$ мин (условия СЭЖХ-МС b), $R_{\text{уд}}=6,83$ мин (Условия ВЭЖХ g), ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=5,22$ (с, уш., 1H), 3,87–4,03 (м, 1H), 3,68 (д, 2H), 2,39–2,63 (м, 2H), 1,35–1,54 (м, 18H) м.д.

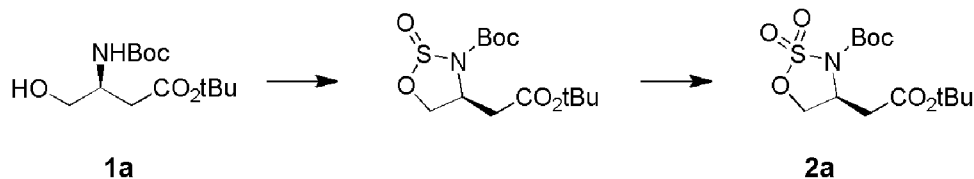
Спирты **1b–d** получали по аналогии со спиртом **1a**.

	Структура и название	Параметр реакции	Аналитические данные
1a	 <i>(S)</i> -трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипутаноат	См. выше	См. выше
1b	 <i>(R)</i> -трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипутаноат	Начиная с Вос-D-Асп(O-трет-Bu)-ОН	$M/z=276,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_{\text{уд}}=3,11$ мин (условия СЭЖХ-МС b), $R_{\text{уд}}=8,67$ мин (условия ВЭЖХ g), ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=5,27$ (с, уш., 1H), 3,88–4,02 (м, 1H), 3,68 (д, 2H), 2,41–2,65 (м, 2H), 1,30–1,52 (м, 18H) м.д.

1c	 (S)-бензил-3- ((трет-бутоксикарбонил)амино)- 4- гидроксибутаноат	Начиная с Вос-L-Асп(ОВз1- ОН; Фильтрование реакционной смеси давала твердый продукт, который тщательно промывают водой и сушат в вак.	М/з=310,1 [M+H] ⁺ , Руд=3,39 мин (условия СЭЖХ-МС b), Руд=6,33 мин (условия ВЭЖХ f), ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ =7,24-7,43 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 3,99 (дд, 1H), 3,41-3,61 (м, 2H), 2,67 (дд, 1H), 2,50 (дд, 1H), 1,42 (с, 9H) м.д.
1d	 (R)-бензил-3- ((трет-бутоксикарбонил)амино)- 4- гидроксибутаноат	Начиная с Вос-D-Асп(ОВз1- ОН; Фильтрование реакционной смеси давала твердый продукт, который тщательно промывают водой и сушат в вак.	М/з=310,4 [M+H] ⁺ , Руд=3,33 мин (условия СЭЖХ-МС b), Руд=8,46 мин (условия ВЭЖХ f), ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ =7,26-7,41 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 3,93-4,01 (м, 1H), 3,51-3,58 (м, 1H), 3,42-3,50 (м, 1H), 2,67 (дд, 1H), 2,50 (дд, 1H), 1,42 (с, 9H) м.д.

Сульфамидаты **2a** и **2b** получали способом, аналогичным тому, который описан А. G. Jamieson с соавт., *Journal of the American Chemical Society* **2009**, 131, 7917-7927.

(S)-трет-бутил-4-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-1,2,3-оксотиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид (2a)



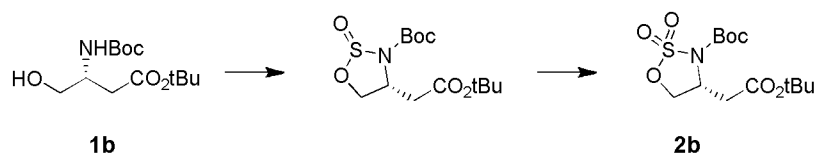
Стадия 1: Раствор имидазола (16,0 г, 235 ммоль) в 2-МетГФ (150 мл) охлаждали до 78°C, получая в результате бесцветную

суспензию. Тионилхлорид (4,29 мл, 58,8 ммоль) добавляли по каплям. Через 10 мин по каплям добавляли (*S*)-трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)4-гидрокси-бутаноат (**1a**, 6,0 г, 19,6 ммоль) в 2-МетГФ (30 мл). Охлаждение удаляли, и РМ перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, прежде чем ее отфильтровывали через слой Целита™. Все летучие компоненты удаляли в вак., и остаток распределяли между ДХМ (100 мл) и водой (100 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (2×50 мл), и объединенные органические слои промывали водн. HCl (10%, 20 мл) и рассолом (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали.

Стадия 2: Остаток растворяли в MeCN (100 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали порциями твердого моногидрата RuCl₃ (177 мг, 0,784 ммоль) и NaIO₄ (6,29 г, 29,4 ммоль), с последующим добавлением по каплям воды (50 мл). После перемешивания при 0°C в течение 2 ч реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (20 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл), и объединенные органические слои промывали насыщ. NaHCO₃ (50 мл) и рассолом (50 мл). Серую органическую фазу фильтровали последовательно через пробки Целита™, Na₂SO₄ и силикагель до прозрачности и бесцветности. Удалением всех летучих веществ в вак. получали указанное в заголовке соединение **2a** в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=4,77 (дд, 1H), 4,56-4,64 (м, 1H), 4,53 (дд, 1H), 3,02 (дд, 1H), 2,76 (дд, 1H), 1,58 (с, 9H), 1,48 (с, 9H) м.д.

(*R*)-трет-бутил-4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1,2,3-оксотиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид (2b)



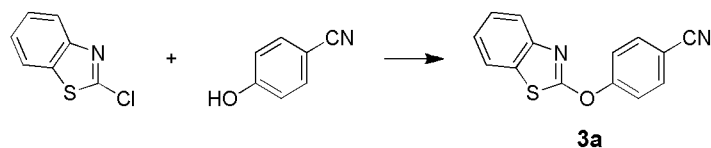
Сульфамидат **2b** получали по аналогии с **2a**, начиная со спирта **1b**.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=4,78 (дд, 1H), 4,56-4,63 (м, 1H), 4,52 (дд, 1H), 3,02 (дд, 1H), 2,77 (дд, 1H), 1,58 (с, 9H), 1,48

(с, 9H) м.д.

Синтез нитрильных промежуточных соединений

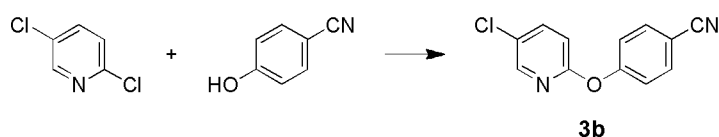
4-(бензо[d]тиазол-2-илокси) бензонитрил (3a)



Суспензию 4-гидроксибензонитрила (6,55 г, 55,0 ммоль), 2-хлорбензотиазола (6,51 мл, 50,0 ммоль) и K_2CO_3 (7,60 г, 55,0 ммоль) в ДМФА (20 мл) нагревали до $120^\circ C$ в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли смесью гептан:EtOAc (1:1, 300 мл) и промывали 0,2 н NaOH (200 мл), насыщ. Na_2CO_3 (50 мл) и рассолом (50 мл). Сушка над Na_2SO_4 , фильтрование и концентрирование досуха давали сырой продукт, который очищали с помощью кристаллизации (гептан:EtOAc) с получением целевого эфира **3a** в виде твердого вещества бежевого цвета.

$M/z=253,1$ $[M+H]^+$, Руд=1,13 мин (условия СЭЖХ-МС а), 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta=7,98-8,05$ (м, 3H), 7,69-7,75 (м, 3H), 7,46 (дд, 1H), 7,38 (дд, 1H) м.д.

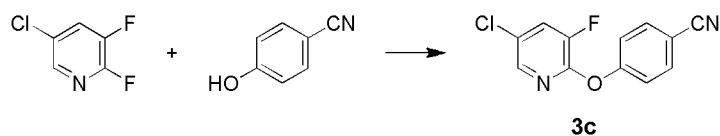
4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси) бензонитрил (3b)



Нитрил **3b** получали по аналогии с нитрилом **3a**, начиная с 2,5-дихлорпиридина и 4-гидроксибензонитрила, и получали после растирания с MeOH в виде бесцветного твердого вещества.

$M/z=230,9$ $[M+H]^+$, Руд = 1,07 мин (условия СЭЖХ-МС а), 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta=8,26$ (д, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,91 (д, 2H), 7,36 (д, 2H), 7,24 (д, 1H) м.д.

4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси) бензонитрил (3c)

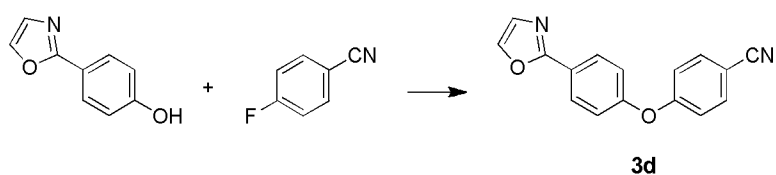


Нитрил **3c** получали по аналогии с нитрилом **3a**, начиная с 5-хлор-2,3-дифторпиридина и 4-гидроксибензонитрила при температуре

реакции 90°C. Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного твердого вещества, содержащего около 7% побочного продукта, который переносили на следующую стадию и там удаляли.

$M/z=249,2$ $[M+H]^+$, Руд=1,10 мин (условия СЭЖХ-МС а), 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=8,30$ (дд, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,93 (д, 2H), 7,43 (д, 2H) м.д., ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=-133,7$ (д, 1F) м.д.

4-(4-(оксазол-2-ил)фенокси) бензонитрил (3d)

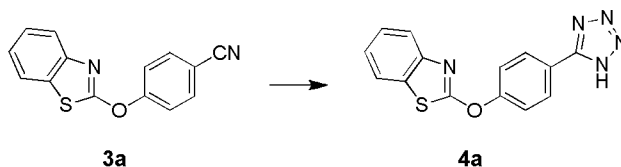


Суспензию 4-(оксазол-2-ил)фенола (200 мг, 1,24 ммоль), 4-фторбензонитрила (301 мг, 2,48 ммоль) и K_2CO_3 (515 мг, 3,72 ммоль) в ДМФА (1,2 мл) нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вак. и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле RP18 (0,1% ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения **3d** в виде бесцветного порошка.

$M/z=263,1$ $[M+H]^+$, Руд=1,07 мин (условия СЭЖХ-МС а), 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=8,23$ (с, 1H), 8,06 (д, 2H), 7,90 (д, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,28 (д, 2H), 7,23 (д, 2H) м.д.

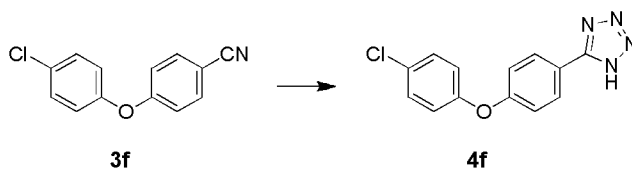
Синтез тетразольных промежуточных соединений

Соединения по настоящему изобретению, как правило, синтезировали через промежуточные соединения формулы **4a**–формулы **4o** (см. также схемы реакций В и С). Далее по тексту эти соединения, как правило, показывали в одной таутомерной форме, например, 1H-тетразол-5-ила. Аналогичным образом соответствующие химические названия указанных промежуточных соединений предусматривали только одну таутомерную форму. Тем не менее, такой таутомер может также существовать в другой таутомерной форме, например, в виде таутомера 2H-тетразол-5-ила. Следовательно, любая таутомерная форма может быть охвачена в промежуточном соединении формулы **4** (**4a**–**4o**), даже если показана только одна конкретная форма.

2-(4-(1H-тетразол-5-ил)фенокси)бензо[d]тиазол (4a)

Суспензию 4-(бензо[d]тиазол-2-илокси)бензонитрила (**3a**, 1,51 г, 6,00 ммоль) и оксида дибутилолова (IV) (0,149 г, 0,600 ммоль) в сухом толуоле (9,0 мл) продували аргоном. Азидотриметилсилан (1,59 мл, 12,0 ммоль) добавляли до того, как флакон герметизировали и нагревали до 110°C в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали с помощью MeOH (5 мл) и концентрировали в вак. Промывание с использованием MeCN (50 мл) и пентана (15 мл) давало целевой тетразол **4a** в виде твердого вещества бежевого цвета.

$M/z=296,1$ $[M+H]^+$, Руд=0,91 мин (условия СЭЖХ-МС а), 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=16,6-17,3$ (с, уш., 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 1H), 7,70-7,76 (м, 3H), 7,46 (д, 1H), 7,37 (д, 1H) м.д.

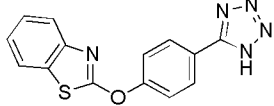
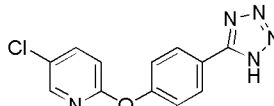
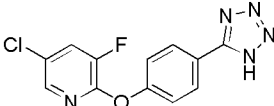
5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1H-тетразол (4f)

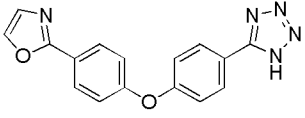
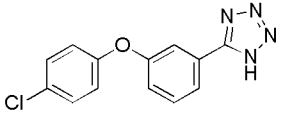
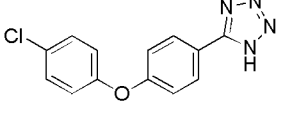
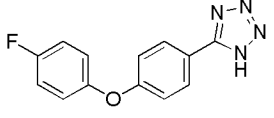
Суспензию 4-(4-хлорфенокси)бензонитрила (**3f**, 1,43 г, 6,23 ммоль) и оксида дибутилолова (IV) (0,155 г, 0,623 ммоль) в сухом толуоле (9,0 мл) продували аргоном. Азидотриметилсилан (1,65 мл, 12,5 ммоль) добавляли до того, как флакон герметизировали и нагревали до 100°C в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали с помощью MeOH (6 мл) и концентрировали в вак. Промывание с использованием MeCN (15 мл) и гептана (15 мл) давало требуемый тетразол **4f** в виде бесцветного твердого вещества.

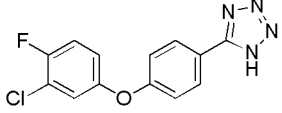
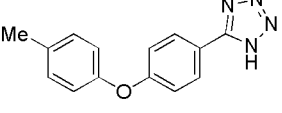
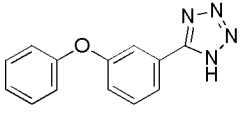
$M/z=273,0$ $[M+H]^+$, Руд=0,99 мин (условия СЭЖХ-МС а), 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=16,8$ (с, уш., 1H), 8,06 (д, 2H), 7,50 (д, 2H), 7,23 (д, 2H), 7,17 (д, 2H) м.д.

Далее тетразолы, например, тетразолы **4b-j** получали по

аналогии с тетразолом **4a**. Параметры реакции и аналитические данные (характеристика соединения) представлены в следующей таблице.

	Структура и название	Параметр реакции	Аналитические данные
4a	 2-(4-(1H-тетразол-5-ил) фенокси) бензо [d] тиазол	См. выше	См. выше
4b	 2-(4-(1H-тетразол-5-ил) фенокси) -5-хлорпиридин	100°C, 16 ч	М/з=274,0 [М+Н]⁺, Руд=0,85 мин (условия СЭЖХ-МС а), ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ=16,8 (с, уш., 1Н), 8,25 (д, 1Н), 8,09 (д, 2Н), 8,02 (д, 1Н), 7,39 (д, 2Н), 7,22 (д, 1Н) м.д.
4c	 2-(4-(1H-тетразол-5-ил) фенокси) -5-хлор-3-фторпиридин	100°C, 18 ч	М/з=292,1 [М+Н]⁺, Руд=0,88 мин (условия СЭЖХ-МС а), ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ=16,8 (с, уш., 1Н), 8,28 (дд, 1Н), 8,08-8,13 (м, 3Н), 7,43 (д, 2Н) м.д., ¹⁹F ЯМР (376°МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ=-134,03 (с, 1F) м.д.

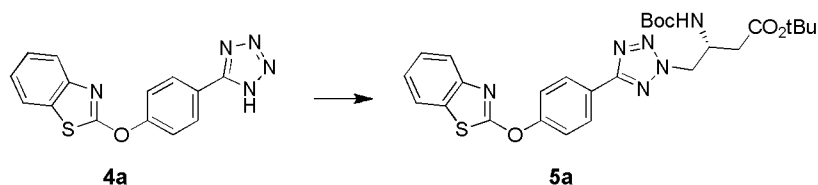
4d	 2-(4-(4-(1H-тетразол-5-ил) фенокси) фенил) оксазол	100°C, 18 ч; Колоночная флэш- хроматография на силикагеле RP18 (0,1%ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1)	М/з=306,1 [M+H]⁺, Руд=0,87 мин (условия СЭЖХ-МС а).
4e	 5-(3-(4-хлорфенокси) фенил) - 1H-тетразол	100°C, 18 ч; Колоночная флэш- хроматография на силикагеле RP18 (0,1%ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1)	М/з=273,0 [M+H]⁺, Руд=0,99 мин (условия СЭЖХ-МС а).
4f	 5-(4-(4-хлорфенокси) фенил) - 1H-тетразол	См. выше	См. выше
4g	 5-(4-(4-фторфенокси) фенил) - 1H-тетразол	100°C, 16 ч	М/з=257,1 [M+H]⁺, Руд=0,92 мин (условия СЭЖХ-МС а), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=16,9 (с, уш., 1H), 8,04 (д, 2H), 7,25-7,34 (м, 2H), 7,15-7,23 (м, 4H) м.д.

4h	 5-(4-(3-хлор-4-фтор-фенокси)фенил)-1H-тетразол	90°C, 20 ч; Колоночная флэш- хроматография на силикагеле RP18 (0,1%ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1)	М/з=291,0 [M+H]⁺, Руд=0,99 мин (условия СЭЖХ-МС а).
4i	 5-(4-(п-толилокси)фенил)-1H-тетразол	100°C, 18 ч	М/з=253,1 [M+H]⁺, Руд=1,00 мин (условия СЭЖХ-МС а), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=16,75 (с, уш., 1H), 8,02 (д, 2H), 7,26 (д, 2H), 7,14 (д, 2H), 7,03 (д, 2H), 2,32 (с, 3H) м.д.
4j	 5-(3-феноксифенил)-1H-тетразол	100°C, 18 ч; Колоночная флэш- хроматография на силикагеле (гептан:EtOAc от 1:0 до 1:1)	М/з=239,1 [M+H]⁺, Руд=0,90 мин (условия СЭЖХ-МС а), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=16,95 (с, уш., 1H), 7,81 (д, 1H), 7,61-7,65 (м, 2H), 7,42-7,47 (м, 2H), 7,21-7,25 (м, 2H), 7,12 (д, 2H) м.д.

Синтез замещенных тетразольных промежуточных соединений

Способ А:

(R)-трет-бутил-4-(5-(4-(бензо[d]тиазол-2-илокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутаноат (5a)

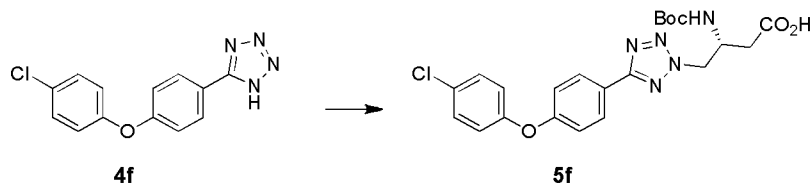


ь) в ТГФ (10 мл) охлаждали до 0°C прежде чем его медленно переносили к перемешиваемой суспензии 2-(4-(1*H*-тетразол-5-ил)фенокси)бензо[*d*]тиазола (**4a**, 2,07 г, 7,00 ммоль) и (*R*)-трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипутаноата (**1b**, 2,12 г, 7,70 ммоль) в ТГФ (10 мл). После 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали в вак. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле RP18 (0,1% ТФУК в воде:MeCN, от 9:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения **5a** в виде оранжевого масла.

$M/z=553,3$ $[M+H]^+$, $R_{уд}=6,28$ мин (условия СЭЖХ-МС b), 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta=8,17$ (д, 2H), 7,98 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,67 (д, 2H), 7,45 (т, 1H), 7,36 (т, 1H), 7,02 (д, 1H), 4,86 (дд, 1H), 4,66 (дд, 1H), 4,26-4,37 (м, 1H), 2,65 (дд, 1H), 2,41-2,54 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,25 (с, 9H) м.д.

Способ В:

(*R*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил)бутановая кислота (5f**)**



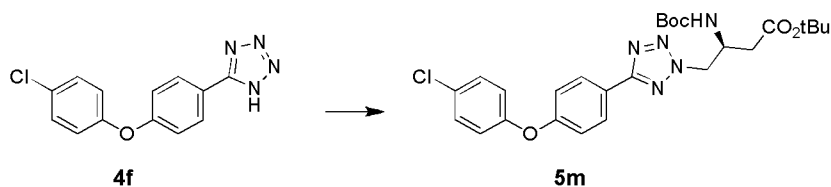
Раствор трифенилфосфина (5,77 г, 22,0 ммоль) и ДИАД (2,67 мл, 13,8 ммоль) в 2-МеТГФ (20 мл) охлаждали до 0°C прежде чем его медленно переносили к перемешиваемой суспензии 5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1*H*-тетразола (**4f**, 3,00 г, 11,0 ммоль) и (*R*)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипутаноата (**1d**, 3,74 г, 12,1 ммоль) в 2-МеТГФ (20 мл). После 30 мин при комнатной температуре, добавляли 2 н NaOH (45,8 мл, 92 ммоль) и полученную суспензию нагревали до 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли смесью гептан:EtOAc (1:1, 400 мл) и экстрагировали 1 н NaOH (9×100 мл). Объединенные водные экстракты осторожно подкисляли до pH 3 с помощью конц. HCl и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вак.

Сырой продукт очищали с помощью кристаллизации (гептан:EtOAc) с получением целевой кислоты **5f** в виде бесцветного твердого вещества.

$M/z=474,2$ $[M+H]^+$, $R_{уд}=5,09$ мин (условия СЭЖХ-МС b), $R_{уд}=8,51$ мин (условия ВЭЖХ c), 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta=12,4$ (с, 1H), 8,06 (д, 2H), 7,49 (д, 2H), 7,19 (д, 2H), 7,15 (д, 2H), 6,99 (д, 1H), 4,86 (дд, 1H), 4,66 (дд, 1H), 4,23-4,33 (м, 1H), 2,61 (дд, 1H), 2,47-2,54 (м, 1H), 1,24 (с, 9H) м.д.

Способ С:

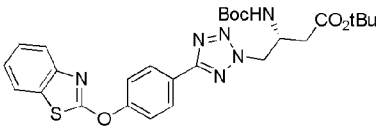
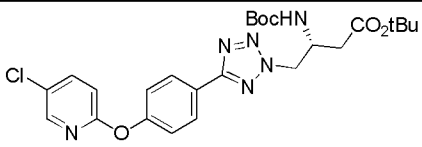
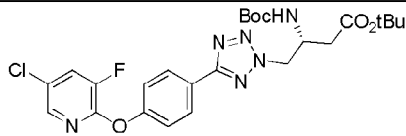
(S)-трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутаноат (5m)

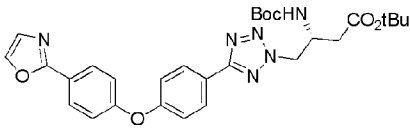
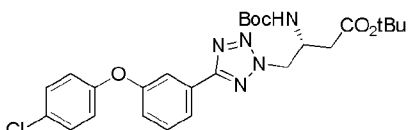
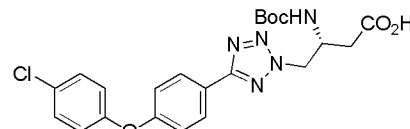


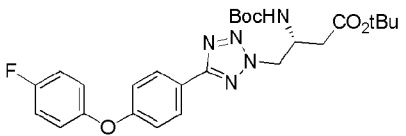
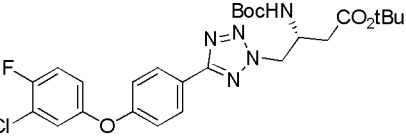
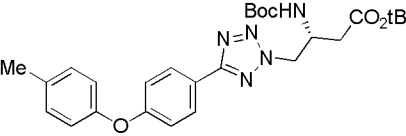
Раствор 5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1H-тетразола (**4f**, 200 мг, 0,733 ммоль) и (S)-трет-бутил-4-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксоэтил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида (**2a**, 330 мг, 0,880 ммоль) в ДМФА (5 мл) обрабатывали с помощью ДИПЭА (0,384 мл, 2,20 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вак., и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле RP18 (0,1% ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения **5m** в виде бесцветного полутвердого вещества.

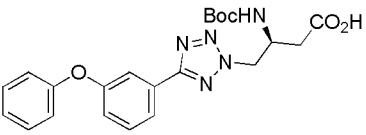
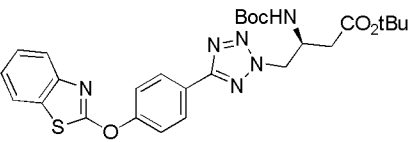
$M/z=530,2$ $[M+H]^+$, $R_{уд}=6,69$ мин (условия СЭЖХ-МС b), 1H ЯМР (400 МГц, $MeOD-d_4$) $\delta=8,13$ (д, 2H), 7,42 (д, 2H), 7,15 (д, 2H), 7,08 (д, 2H), 4,89 (дд, 1H), 4,76 (дд, 1H), 4,45-4,53 (м, 1H), 2,67 (дд, 1H), 2,53 (дд, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,34 (с, 9H) м.д.

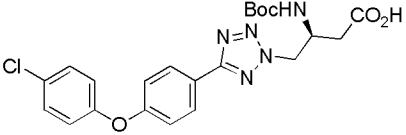
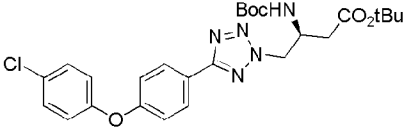
Продукты алкилирования **5b-1** получали по аналогии с **5a**, **5f** или **5m**

	Структура и название	Параметр реакции	Аналитические данные
5a	 (R)-<i>трет</i>-бутил-4-(5-(4-(бензо[d]тиазол-2-илокси)фенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)-3-((<i>трет</i>-бутоксикарбонил)амино)бутаноат	Способ А, см. выше	См. выше
5b	 (R)-<i>трет</i>-бутил-3-((<i>трет</i>-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-(5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)бутаноат	Способ А	М/з=531,1 [М+Н] ⁺ , Руд=1,39 мин (условия СЭЖХ-МС а).
5c	 (R)-<i>трет</i>-бутил-3-((<i>трет</i>-бутоксикарбонил)-амино)-4-(5-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)бутаноат	Способ А	М/з=549,3 [М+Н] ⁺ , Руд=1,37 мин (условия СЭЖХ-МС а).

5d	 (R)-<i>трет</i>-бутил-3- ((<i>трет</i>- бутоксикарбонил) - амино) -4-(5-(4-(4- (оксазол-2- ил) фенокси) фенил) -2<i>H</i>- тетразол-2-ил) бутаноат	Способ А	М/з=563,4 [M+H]⁺, Руд=1,34 мин (условия СЭЖХ-МС а) .
5e	 (R)-<i>трет</i>-бутил-3- ((<i>трет</i>- бутоксикарбонил) - амино) -4-(5-(3-(4- хлорфенокси) фенил) -2<i>H</i>- тетразол-2-ил) бутаноат	Способ А	М/з=530,2 [M+H]⁺, Руд=1,46 мин (условия СЭЖХ-МС а) .
5f	 (R)-3-((<i>трет</i>- бутоксикарбонил) амино) -4-(5-(4-(4- хлорфенокси) фенил) -2<i>H</i>- тетразол-2- ил) бутановая кислота	Способ В, см. выше	См. выше

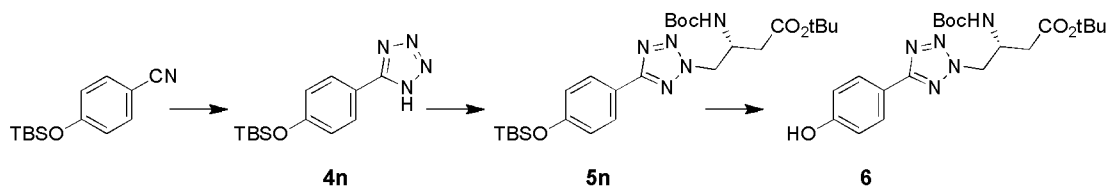
5g	 (R)-трет-бутил-3- ((трет- бутоксикарбонил) амина) -4-(5-(4-(4- фторфенокси) фенил) -2H- тетразол-2-ил) бутаноат	Способ А	М/з=514,3 [М+Н]⁺, Руд=1,35 мин (условия СЭЖХ-МС а) .
5h	 (R)-трет-бутил-3- ((трет- бутоксикарбонил) амина) -4-(5-(4-(3-хлор-4- фторфенокси) фенил) -2H- тетразол-2-ил) бутаноат	Способ А	М/з=548,3 [М+Н]⁺, Руд=1,44 мин (условия СЭЖХ-МС а) .
5i	 (R)-трет-бутил-3- ((трет- бутоксикарбонил) амина) -4-(5-(4-(п- толилокси) фенил) -2H- тетразол-2-ил) бутаноат	Способ А	М/з=510,2 [М+Н]⁺, Руд=1,43 мин (условия СЭЖХ-МС а) .

5j	 (S)-3-((<i>tert</i>-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(3-феноксифенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Способ В, с использованием спирта 1c; Колоночная флэш-хроматография на силикагеле RP18 (0,1%ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1)	М/з=440,2 [M+H]⁺, Руд=1,12 мин (условия СЭЖХ-МС а).
5k	 (S)-<i>tert</i>-бутил-4-(5-(4-(бензо[<i>d</i>]тиазол-2-илокси)фенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)-3-((<i>tert</i>-бутоксикарбонил)амино)бутаноат	Способ А, с использованием спирта 1c	М/з=553,3 [M+H]⁺, Руд=6,31 мин (условия СЭЖХ-МС б), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ=8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,67 (д, 2H), 7,46 (дд, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 4,86 (дд, 1H), 4,65 (дд, 1H), 4,27-4,37 (м, 1H), 2,64 (дд, 1H), 2,45 (дд, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,26 (с, 9H) м.д.

51	 (S)-3-((<i>tert</i>-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Способ В, с использованием спирта 1с	$M/z=474,3$ $[M+H]^+$, Руд=5,00 мин (условия СЭЖХ-МС b), Руд=10,20 мин (условия ВЭЖХ с), 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=12,40$ (с, уш., 1H), 8,06 (д, 2H), 7,49 (д, 2H), 7,19 (д, 2H), 7,14 (д, 2H), 6,97 (д, 1H), 4,80-4,90 (м, 1H), 4,60-4,70 (м, 1H), 4,20-4,35 (м, 1H), 2,55-2,70 (м, 1H), 2,45-2,55 (м, 1H), 1,25 (с, 9H) м.д.
5m	 (S)-<i>tert</i>-бутил-3-((<i>tert</i>-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутаноат	Способ С, см. выше	См. выше

Синтез замещенных тетразольных промежуточных соединений через фенолы 6 и 7

(R)-*tert*-бутил-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-гидроксифенил)-2H-тетразол-2-ил)бутаноат (6)



Стадия А: 5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-1H-тетразол (4n)

Тетразол **4n** получали по аналогии с тетразолом **4a** и получали после перекристаллизации из смеси гептан: EtOAc в виде бесцветного порошка.

М/з=277,4 [M+H]⁺, Руд=1,18 мин (условия СЭЖХ-МС а), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=16,42 (с, уш., 1H), 7,71 (д, 2H), 6,83 (д, 2H), 0,73 (с, 9H), 0,00 (с, 6H) м.д.

Стадия В: (R)-трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)-амино)-4-(5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутаноат (5n)

Алкилированный тетразол **5n** получали по аналогии со Способом А.

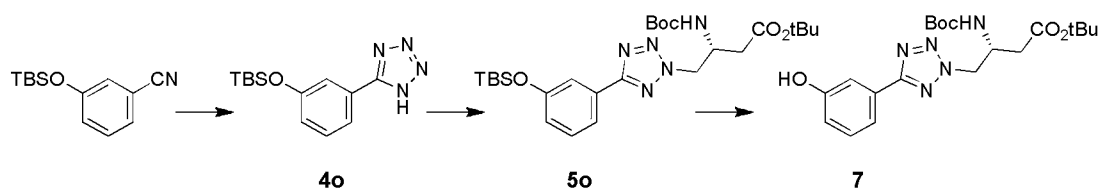
М/з=534,2 [M+H]⁺, Руд=1,58 мин (условия СЭЖХ-МС а).

Стадия С: (R)-трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-гидроксифенил)-2H-тетразол-2-ил)бутаноат (6)

Раствор (R)-трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)-амино)-4-(5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутаноата (**5n**, 2,14 г, 4,00 ммоль) в ТГФ (10 мл) охлаждали до 0°C прежде чем добавляли раствор ТБАФ в ТГФ (1 н, 4,40 мл, 4,40 ммоль) по каплям. Через 1 ч при этой температуре реакционную смесь концентрировали в вак. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле RP18 (0,1% ТФУК в воде: MeCN, от 9:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения **6** в виде бесцветного порошка.

М/з=420,4 [M+H]⁺, Руд=1,07 мин (условия СЭЖХ-МС а), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=9,95 (с, 1H), 7,86 (д, 2H), 6,98 (д, 1H), 6,92 (д, 2H), 4,75 (дд, 1H), 4,59 (дд, 1H), 4,20-4,35 (м, 1H), 2,35-2,65 (м, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,25 (с, 9H) м.д.

(R)-трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(3-гидроксифенил)-2H-тетразол-2-ил)бутаноат (7)



Стадия А: 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-1H-тетразол (4o)

Тетразол **4o** получали по аналогии с тетразолом **4a** и получали после колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (гептан:EtOAc от 1:0 до 1:1) в виде бесцветного порошка.

М/з=277,1 [M+H]⁺, Руд=1,16 мин (условия СЭЖХ-МС а), ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,65 (д, 1H), 7,55-7,59 (м, 1H), 7,41 (т, 1H), 7,03 (дд, 1H), 1,00 (с, 9H), 0,23 (с, 6H) м.д., тетразольный NH не зарегистрирован.

Стадия В: (R)-трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутаноат (5o)

Алкилированный тетразол **5o** получали по аналогии со Способом А.

М/з=534,3 [M+H]⁺, Руд=1,55 мин (условия СЭЖХ-МС а).

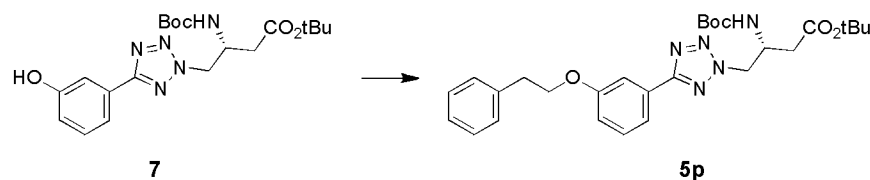
Стадия С: (R)-трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(3-гидроксифенил)-2H-тетразол-2-ил)бутаноат (7)

Фенол **7** получали по аналогии с фенолом **6** и получали в виде бесцветного порошка.

М/з=420,2 [M+NH₄]⁺, Руд=1,07 мин (условия СЭЖХ-МС а), ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ=7,52-7,62 (м, 2H), 7,28-7,36 (дд, 1H), 6,90-6,95 (дд, 1H), 4,90 (дд, 1H), 4,75 (дд, 1H), 4,42-4,56 (м, 1H), 2,65 (дд, 1H), 2,52 (дд, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,34 (с, 9H) м.д.

Способ D:

(R)-трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(3-фенэтоксифенил)-2H-тетразол-2-ил)бутаноат (5p)

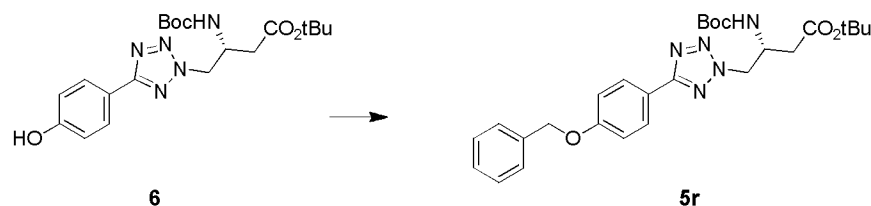


Раствор (R)-*трет*-бутил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(3-гидроксифенил)-2*H*-тетразол-2-ил)бутаноата (**7**, 80 мг, 0,191 ммоль), 2-фенилэтанола (46 мкл, 0,381 ммоль) и трифенилфосфина (150 мг, 0,572 ммоль) в 2-МетГФ (10 мл) обрабатывали ДИАД (111 мкл, 0,572 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Все летучие компоненты удаляли в вак., и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле RP18 (0,1% ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1) с получением эфира **5p** в виде бесцветного вязкого масла.

М/з=524,4 [M+H]⁺, Руд=1,44 мин (условия СЭЖХ-МС а).

Способ Е:

(R)-трет-бутил-4-(5-(4-(бензилокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутаноат (5r)

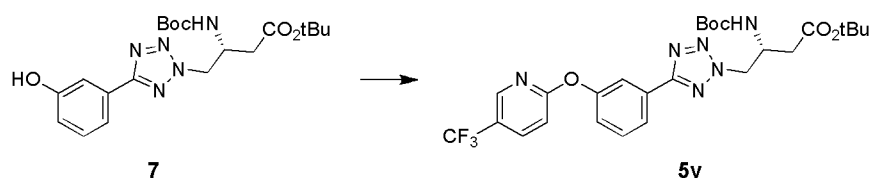


Суспензию (R)-*трет*-бутил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-гидроксифенил)-2*H*-тетразол-2-ил)бутаноата (**6**, 90 мг, 0,215 ммоль), бензилбромид (77 мкл, 0,644 ммоль) и K₂CO₃ (89 мг, 0,644 ммоль) в ДМФА (0,72 мл) перемешивали в течение 5 ч при 65°C. Все летучие компоненты удаляли в вак., и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле RP18 (0,1% ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1) с получением эфира **5r** в виде желтоватого вязкого масла.

М/з=510,2 [M+H]⁺, Руд=1,35 мин (условия СЭЖХ-МС а).

Способ F:

(R)-трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил)бутаноат (5v)

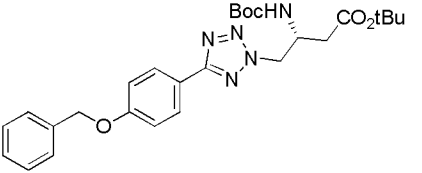
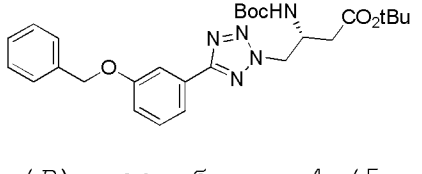
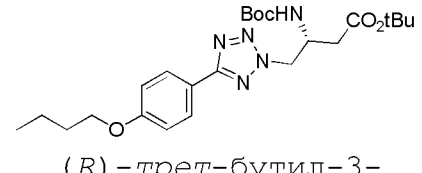


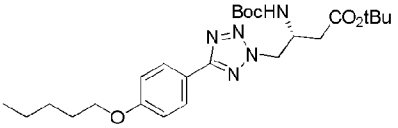
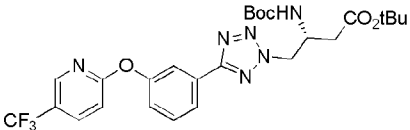
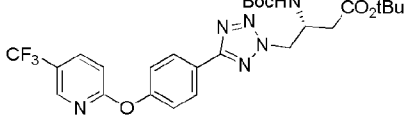
Суспензию (*R*)-*трет*-бутил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-гидроксифенил)-2*H*-тетразол-2-ил)бутаноата (**7**, 100 мг, 0,238 ммоль), 2-фтор-5-(трифторметил)пиридина (88 мкл, 0,715 ммоль) и K_2CO_3 (99 мг, 0,715 ммоль) в ДМФА (0,8 мл) перемешивали в течение 5 ч при 65°C. Все летучие компоненты удаляли в вак., и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле RP18 (0,1% ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1) с получением эфира **5v** в виде желтоватого вязкого масла.

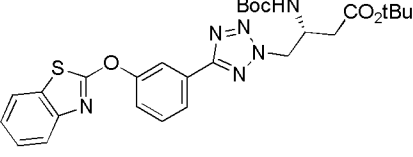
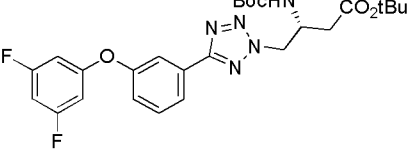
$M/z=565,4$ $[M+H]^+$, Руд=1,37 мин (условия СЭЖХ-МС а).

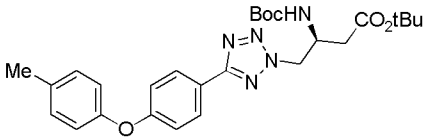
Эфиры **5q-y** получали по аналогии с **5p**, **5r** или **5v**

	Структура и название	Параметр реакции	Аналитические данные
5p	(<i>R</i>)-<i>трет</i>-бутил-3-((<i>трет</i>-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(3-фенэтоксифенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)бутаноат	Способ D, см. выше	См. выше
5q	(<i>R</i>)-<i>трет</i>-бутил-3-((<i>трет</i>-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-фенэтоксифенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)бутаноат	Способ D	$M/z=524,4$ $[M+H]^+$, Руд=1,41 мин (условия СЭЖХ-МС а).

5r	 (R)-<i>трет</i>-бутил-4-(5-(4-(бензилокси)фенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)-3-((<i>трет</i>-бутоксикарбонил)амино)бутаноат	Способ Е, см. выше	См. выше
5s	 (R)-<i>трет</i>-бутил-4-(5-(3-(бензилокси)фенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)-3-((<i>трет</i>-бутоксикарбонил)амино)бутаноат	Способ Е	М/з=510,2 [М+Н]⁺, Руд=1,37 мин (условия СЭЖХ-МС а).
5t	 (R)-<i>трет</i>-бутил-3-((<i>трет</i>-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-(4-бутокси)фенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)бутаноат	Способ Е, из 6 и бутилбромида	М/з=476,3 [М+Н]⁺, Руд =1,39 мин (условия СЭЖХ-МС а).

5u	 (R)-<i>трет</i>-бутил-3- ((<i>трет</i>- бутоксикарбонил) амино) -4-(5-(4-((пентилокси) фенил) -2<i>H</i>- тетразол-2-ил) бутаноат	Способ Е, из 6 и пентил- бромид с использованием Cs ₂ CO ₃	М/з=490,4 [М+Н] ⁺ , Руд=1,49 мин (условия СЭЖХ-МС а).
5v	 (R)-<i>трет</i>-бутил-3- ((<i>трет</i>- бутоксикарбонил) амино) -4-(5-(3-((5- (трифторметил) - пиридин-2- ил) окси) фенил) -2<i>H</i>- тетразол-2-ил) бутаноат	Способ F, см. выше	См. выше
5w	 (R)-<i>трет</i>-бутил-3- ((<i>трет</i>- бутоксикарбонил) амино) -4-(5-(4-((5- (трифторметил) - пиридин-2- ил) окси) фенил) -2<i>H</i>- тетразол-2-ил) бутаноат	Способ F, с использованием 2-фтор-5- (трифторметил) пиридина и Cs ₂ CO ₃ при 80°C	М/з=565,2 [М+Н] ⁺ , Руд=1,38 мин (условия СЭЖХ-МС а).

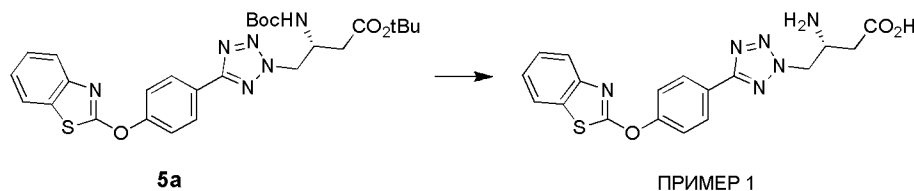
5x	 (R)-<i>трет</i>-бутил-4-(5-(3-(бензо[d]тиазол-2-илокси)фенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)-3-((<i>трет</i>-бутоксикарбонил)амино)бутаноат	Способ F, 22 ч при 80°C	М/з=553,4 [M+H]⁺, Руд=1,41 мин (условия СЭЖХ-МС а).
5y	 (R)-<i>трет</i>-бутил 3-((<i>трет</i>-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(3,5-дифторфенокси)фенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)бутаноат	Способ F, С использованием 1,3,5-трифтор- бензола (8 экв.), Cs₂CO₃ 22 ч при 70°C	М/з=532,3 [M+H]⁺, Руд=1,41 мин (условия СЭЖХ-МС а).

5z	 (<i>S</i>)-трет-бутил-3- ((трет- бутоксикарбонил) амино) -4-(5-(4-(<i>p</i>- толилокси) фенил)-2<i>H</i>- тетразол-2-ил) бутаноат	Способ С, 4 ч, кт	$M/z=510,3$ $[M+H]^+$, Руд=1,42 мин (условия СЭЖХ-МС а), 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=8,02$ (д, 2H), 7,26 (д, 2H), 7,10 (д, 2H), 7,01 (д, 2H), 6,98 (с, 1H), 4,81 (дд, 1H), 4,61 (дд, 1H), 4,25-4,35 (м, 1H), 2,60 (дд, 1H), 2,43 (дд, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,39 (с, 9H), 1,24 (с, 9H) м.д.
-----------	---	----------------------	---

Пример 1

Способ G:

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(бензо[*d*]тиазол-2-илокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановая кислота

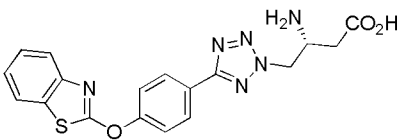
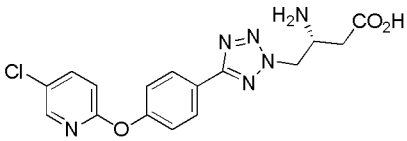


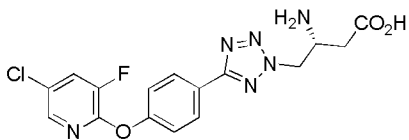
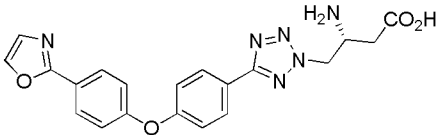
Раствор (*R*)-трет-бутил-4-(5-(4-(бензо[*d*]тиазол-2-илокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-бутаноата (**5a**, 414 мг, 0,749 ммоль) в 4 н HCl в диоксане (1,87 мл, 7,49 ммоль) нагревали до 40°C в течение 3 ч. Полученную суспензию фильтровали, и сырой продукт промывали ацетоном, получая гидрохлорид целевого продукта (**Пример 1**) в виде бесцветного твердого вещества.

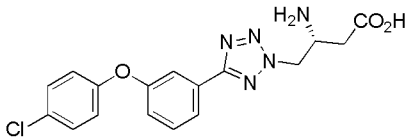
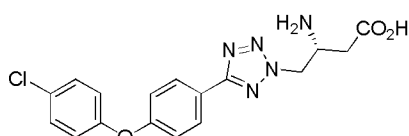
$M/z=397,0$ $[M+H]^+$, Руд=2,61 мин (условия СЭЖХ-МС b), Руд=8,80 мин (Условия ВЭЖХ d), 1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) $\delta=8,31$ (д, 2H), 7,83 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,60 (д, 2H), 7,45 (дд, 1H), 7,35 (дд, 1H), 5,16 (д, 2H), 4,29 (квинт., 1H), 2,95 (д, 1H), 2,79

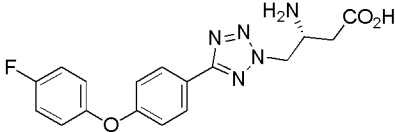
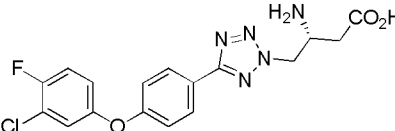
(дд, 1H) м.д.

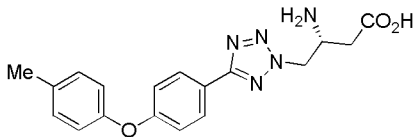
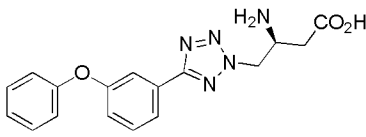
Примеры (Прим.) **2-23** получали по аналогии с **Примером 1** (Способ G) и получали в виде гидрохлоридных солей.

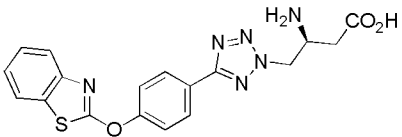
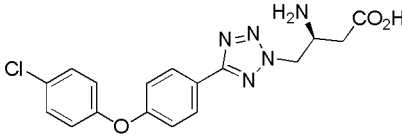
Прим.	Структура и название	Параметр реакции	Аналитические данные
1	 (R)-3-амино-4-(5-(4-(бензо[d]тиазол-2-илокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	См. выше	См. выше
2	 (R)-3-амино-4-(5-(4-(5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота		М/з=375,0 [M+H]⁺, Руд=2,21 мин (условия СЭЖХ-МС b), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,8 (с, уш., 1H), 8,44 (с, уш., 3H), 8,25 (д, 1H), 8,13 (д, 2H), 8,02 (дд, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,20 (д, 1H), 5,08 (д, 2H), 4,00-4,28 (м, 1H), 2,81 (д, 2H) м.д.

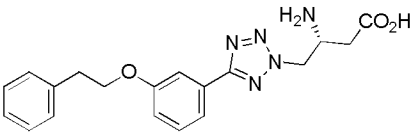
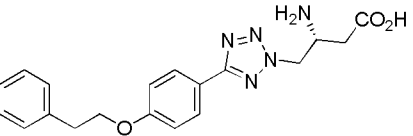
3	 (R)-3-амино-4-(5-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Колоночная флэш- хроматография на силикагеле RP18 (0,1%ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1); Затем солевой обмен ТФУК/HCl	М/з=393,2 [M+H]⁺, Руд=2,44 мин (условия СЭЖХ-МС b), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,7 (с, уш., 1H), 8,5 (с, уш., 3H), 8,29 (дд, 1H), 8,15 (д, 2H), 8,11 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 5,09 (д, 2H), 4,09 (квинт., 1H), 2,81 (д, 2H) м.д., ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ=-134,00 (д, 1F) м.д.
4	 (R)-3-амино-4-(5-(4-(4-(оксазол-2-ил)фенокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)-бутановая кислота		М/з=407,3 [M+H]⁺, Руд=2,50 мин (условия СЭЖХ-МС b), ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ=8,23 (д, 2H), 8,08 (д, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,19-7,25 (м, 4H), 5,14 (д, 2H), 4,27 (квинт., 1H), 2,95 (дд, 1H), 2,78 (дд, 1H) м.д.

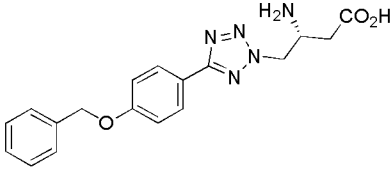
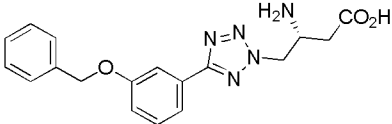
5	 (<i>R</i>)-3-амино-4-(5-(3-(4-хлорфенокси)фенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)бутановая кислота		М/з=407,3 [М+Н]⁺, Руд=2,50 мин (условия СЭЖХ-МС b), ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-<i>d</i>₄) δ=8,23 (д, 2H), 8,08 (д, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,19-7,25 (м, 4H), 5,14 (д, 2H), 4,27 (квинт., 1H), 2,95 (дд, 1H), 2,78 (дд, 1H) м.д.
6	 (<i>R</i>)-3-амино-4-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Из карбоновой кислоты 5f: кт, 4 ч	М/з=374,2 [М+Н]⁺, Руд = 2,87 мин (условия СЭЖХ-МС b), Руд=8,84 мин (условия ВЭЖХ d), ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-<i>d</i>₄) δ=8,16 (д, 2H), 7,41 (д, 2H), 7,14 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 5,13 (д, 2H), 4,26 (квинт., 1H), 2,92 (дд, 1H), 2,76 (дд, 1H) м.д.

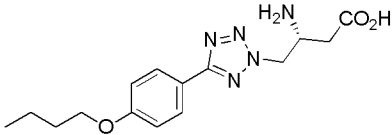
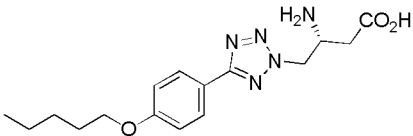
7	 (R)-3-амино-4-(5-(4-(4-фторфенокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	кт, 64 ч	М/з=358,2 [М+Н]⁺, Руд=2,48 мин (условия СЭЖХ-МС б), ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ=8,15 (д, 2H), 7,10-7,20 (м, 6H), 5,14 (д, 2H), 4,28 (квинт., 1H), 2,95 (дд, 1H), 2,78 (д, 1H) м.д.
8	 (R)-3-амино-4-(5-(4-(3-хлор-4-фторфенокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Реакционную смесь концентрировали в вак.	М/з=392,3 [М+Н]⁺, Руд=3,02 мин (условия СЭЖХ-МС б), ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ=8,20 (д, 2H), 7,29-7,38 (м, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,17 (д, 2H), 7,04-7,11 (м, 1H), 5,15 (д, 2H), 4,22-4,33 (м, 1H), 2,93 (д, 1H), 2,81 (д, 1H) м.д.

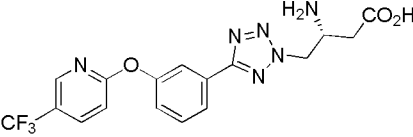
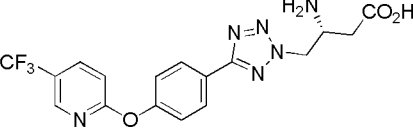
9	 (<i>R</i>)-3-амино-4-(5-(4-(<i>p</i>-толилокси)фенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)бутановая кислота	кт, 64 ч	М/з=354,2 [М+Н]⁺, Руд=2,82 мин (условия СЭЖХ-МС b), ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ=8,13 (д, 2H), 7,25 (д, 2H), 7,09 (д, 2H), 6,99 (д, 2H), 5,13 (д, 2H), 4,28 (квинт., 1H), 2,95 (дд, 1H), 2,78 (дд, 1H), 2,37 (с, 3H) м.д.
10	 (<i>S</i>)-3-амино-4-(5-(3-феноксифенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Из карбоновой кислоты 5j: Колоночная флэш- хроматография на силикагеле RP18 (0,1% ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1); Затем солевой обмен ТФУК/HCl	М/з=340,2 [М+Н]⁺, Руд=2,43 мин (условия СЭЖХ-МС b), ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ=7,91 (д, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,53 (т, 1H), 7,36-7,44 (м, 2H), 7,12-7,22 (м, 2H), 7,06 (д, 2H), 5,12 (д, 2H), 4,24 (квинт., 1H), 2,92 (д, 1H), 2,75 (д, 1H) м.д.

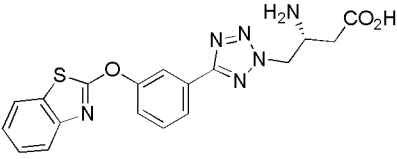
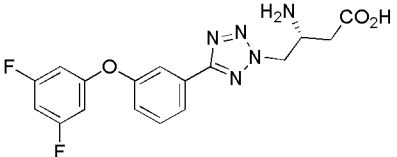
11	 (S)-3-амино-4-(5-(4-(бензо[d]тиазол-2-илокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Промывали с помощью диоксана, ацетона и пентана	М/з=397,2 [М+Н]⁺, Руд=2,66 мин (условия СЭЖХ-МС b), Руд=17,45 мин (условия ВЭЖХ e), ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ = 8,34 (д, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,62 (д, 2H), 7,47 (т, 1H), 7,37 (т, 1H), 5,19 (д, 2H), 4,29 (квинт., 1H), 2,98 (дд, 1H), 2,81 (дд, 1H) м.д.
12	 (S)-3-амино-4-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Из карбоновой кислоты 51 : кт, 4 ч; или из сложного эфира 5m : 40°C, 3 ч	М/з=374,2 [М+Н]⁺, Руд=2,97 мин (условия СЭЖХ-МС b), Руд=10,67 мин (условия ВЭЖХ d), ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ = 8,16 (д, 2H), 7,41 (д, 2H), 7,14 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 5,13 (д, 2H), 4,20-4,31 (м, 1H), 2,92 (дд, 1H), 2,76 (дд, 1H) м.д.

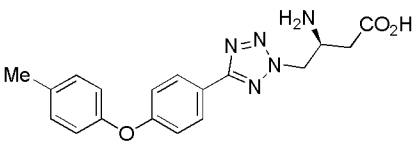
13	 (R)-3-амино-4-(5-(3-фенэтоксифенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Упаривали досуха, затем затирали с помощью ацетона и гептана	$M/z=368,2 [M+H]^+$, Руд=2,84 мин (условия СЭЖХ-МС b), 1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) $\delta=7,73$ (д, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,43 (т, 1H), 7,27-7,36 (м, 4H), 7,18-7,23 (м, 1H), 7,08 (д, 1H), 5,13 (д, 2H), 4,20-4,32 (м, 3H), 3,12 (т, 2H), 2,92 (дд, 1H), 2,74 (дд, 1H) м.д.
14	 (R)-3-амино-4-(5-(4-фенэтоксифенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Упаривали досуха, затем затирали с помощью ацетона и гептана	$M/z=368,2 [M+H]^+$, Руд=2,75 мин (условия СЭЖХ-МС b), 1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) $\delta=8,07$ (д, 2H), 7,27-7,35 (м, 4H), 7,17-7,23 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 5,10 (д, 2H), 4,18-4,32 (м, 3H), 3,11 (т, 2H), 2,92 (дд, 1H), 2,75 (дд, 1H) м.д.

15	 (R)-3-амино-4-(5-(4-(бензилокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Промывали диоксаном	М/з=354,2 [М+Н]⁺, Руд=2,51 мин (условия СЭЖХ-МС б), ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ=8,09 (д, 2H), 7,46 (д, 2H), 7,39 (т, 2H), 7,29-7,36 (м, 1H), 7,16 (д, 2H), 5,18 (с, 2H), 5,10 (д, 2H), 4,20-4,30 (м, 1H), 2,93 (дд, 1H), 2,75 (дд, 1H) м.д.
16	 (R)-3-амино-4-(5-(3-(бензилокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Промывали диоксаном	М/з=54,3 [М+Н]⁺, Руд=2,50 мин (условия СЭЖХ-МС б), ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ=7,79-7,81 (м, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,44-7,52 (м, 3H), 7,38-7,43 (м, 2H), 7,31-7,36 (м, 1H), 7,20 (дд, 1H), 5,20 (с, 2H), 5,16 (д, 2H), 4,24-4,32 (м, 1H), 2,96 (дд, 1H), 2,78 (дд, 1H) м.д.

17	 (R)-3-амино-4-(5-(4-бутоксифенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Упаривали досуха, затем затирали с помощью ацетона и гептана	М/з=320,2 [М+Н]⁺, Руд=2,43 мин (условия СЭЖХ-МС б), ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ=8,07 (д, 2H), 7,06 (д, 2H), 5,10 (д, 2H), 4,20-4,30 (м, 1H), 4,06 (т, 2H), 2,91 (дд, 1H), 2,75 (дд, 1H), 1,75-1,85 (м, 2H), 1,48-1,60 (м, 2H), 1,01 (т, 3H) м.д.
18	 (R)-3-амино-4-(5-(4-(пентилокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Колоночная флэш-хроматография на силикагеле RP18 (0,1%ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1); Затем солевой обмен ТФУК/НСl	М/з=334,2 [М+Н]⁺, Руд=2,99 мин (условия СЭЖХ-МС б), ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,6 (с, уш., 3H), 8,00 (д, 2H), 7,12 (д, 2H), 5,04 (д, 2H), 4,02-4,12 (м, 3H), 2,79 (д, 2H), 1,70-1,80 (м, 2H), 1,29-1,49 (м, 4H), 0,91 (т, 3H) м.д.

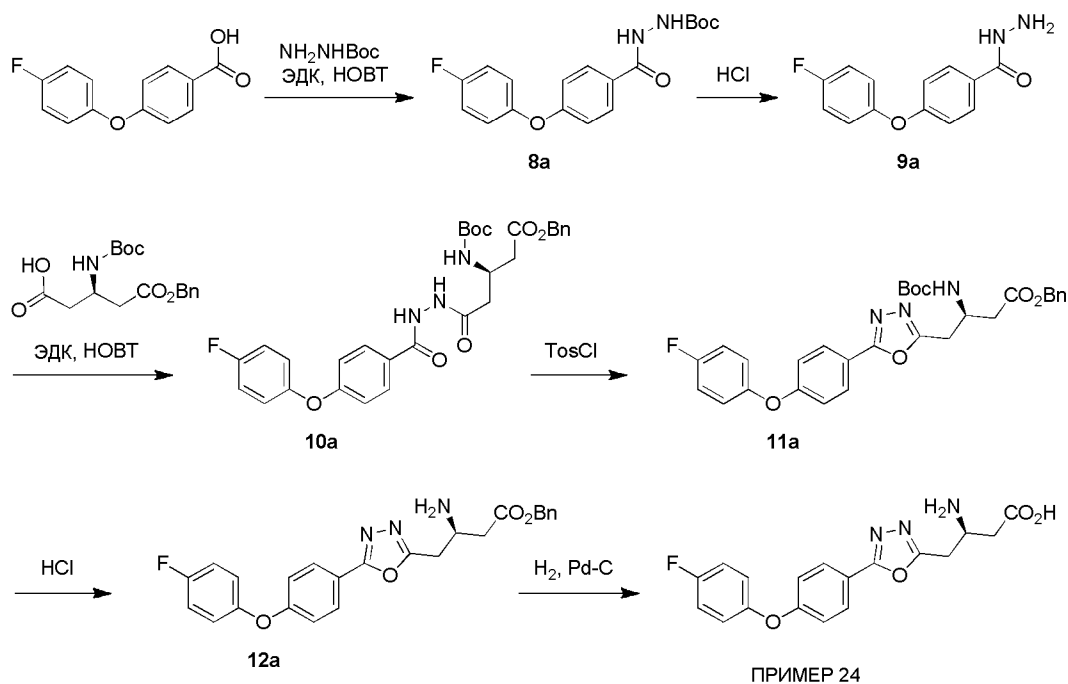
19	 (R)-3-амино-4-(5-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Упаривали досуха, затем затирали с помощью ацетона и гептана	М/з=409,3 [M+H]⁺, Руд=2,50 мин (условия СЭЖХ-МС б), ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ=8,44 (д, 1H), 8,14 (дд, 1H), 8,08 (дд, 1H), 7,93-7,97 (м, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,24 (д, 1H), 5,14 (д, 2H), 4,23-4,29 (м, 1H), 2,92 (дд, 1H), 2,75 (дд, 1H) м.д.
20	 (R)-3-амино-4-(5-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Колоночная флэш-хроматография на силикагеле RP18 (0,1%ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1); Затем солевой обмен ТФУК/HCl	М/з=409,1 [M+H]⁺, Руд=2,59 мин (условия СЭЖХ-МС б), ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ=8,46 (с, 1H), 8,25 (д, 2H), 8,14 (дд, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,23 (д, 1H), 5,15 (д, 2H), 4,22-4,33 (м, 1H), 2,94 (дд, 1H), 2,77 (дд, 1H) м.д.

21	 (R)-3-амино-4-(5-(3-(бензо[d]тиазол-2-илокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Упаривали досуха, затем затирали с помощью ацетона и гептана	М/з=397,2 [M+H]⁺, Руд=2,62 мин (условия СЭЖХ-МС b), ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ = 8,15-8,23 (м, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,67-7,74 (м, 2H), 7,57-7,65 (м, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 5,17 (д, 2H), 4,24-4,33 (м, 1H), 2,94 (дд, 1H), 2,78 (дд, 1H) м.д.
22	 (R)-3-амино-4-(5-(3,5-дифторфенокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Упаривали досуха, затем затирали с помощью ацетона и гептана	М/з=376,3 [M+H]⁺, Руд=2,69 мин (условия СЭЖХ-МС b), ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ = 8,05 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,64 (т, 1H), 7,26-7,33 (м, 1H), 6,76 (тт, 1H), 6,65 (дд, 2H), 5,15 (д, 2H), 4,23-4,33 (м, 1H), 2,93 (дд, 1H), 2,77 (дд, 1H) м.д.

23	 (<i>S</i>)-3-амино-4-(5-(4-(<i>p</i>-толилокси)фенил)-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)бутановая кислота	Промывали с помощью диоксана, ацетона и пентана	$M/z=354,2$ $[M+H]^+$, Руд=2,74 мин (условия СЭЖХ-МС б), 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) $\delta=8,13$ (д, 2H), 7,25 (д, 2H), 7,09 (д, 2H), 6,99 (д, 2H), 5,14 (д, 2H), 4,24-4,31 (м, 1H), 2,95 (дд, 1H), 2,78 (дд, 1H), 2,37 (с, 3H) м.д.
----	--	--	---

Пример 24

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бутановая кислота



Стадия А: трет-бутил-2-(4-(4-фторфенокси)бензоил)гидразинкарбоксилат (8a)

4-(4-фторфенокси)бензойную кислоту (5,5 г, 23,69 ммоль), трет-бутилгидразинкарбоксилат (3,13 г, 23,7 ммоль), НОВТ (5,44 г, 35,5 ммоль), Et₃N (4,92 мл, 35,5 ммоль) и ЭДКХНCl (6,81 г, 35,5 ммоль) растворяли в ДХМ (90 мл). Коричневую реакционную

смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вак. и распределяли между водой (15 мл) и ДХМ (35 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2×30 мл) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вак. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в циклогексане). Очищенный продукт затирали с помощью диэтилового эфира и получали в виде бесцветного твердого вещества.

$M/z=345,2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$, Руд=1,03 мин (условия СЭЖХ-МС а), ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta=10,13$ (уш.с, 1H), 8,88 (уш.с, 1H), 7,88 (д, 2H), 7,30 (дд, 2H), 7,15-7,20 (м, 2H), 7,02 (д, 2H), 1,43 (с, 9H) м.д.

Стадия В: 4-(4-фторфенокси)бензогидразид (9a)

HCl в диоксане (4 н, 30,3 мл, 121 ммоль) добавляли к трет-бутил-2-(4-(4-фторфенокси)бензоил)гидразинкарбоксилату (8a, 2,80 г, 8,08 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вак., и остаток затирали с помощью ТБМЭ с получением бледно-желтого твердого вещества.

$M/z=247,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, Руд=0,78 мин (условия СЭЖХ-МС а), ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta=11,55$ (уш. с, 1H), 10,43 (уш. с, 2H), 7,96 (д, 2H), 7,32 (дд, 2H), 7,2 (м, 2H), 7,07 (д, 2H) м.д.

Стадия С: (R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(2-(4-(4-фторфенокси)бензоил)гидразинил)-5-оксопентаноат (10a)

4-(4-фторфенокси)бензогидразид (9a, 1,51 г, 4,74 ммоль), (R)-5-(бензилокси)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-оксопентановую кислоту (1,6 г, 4,74 ммоль), НОВТ (0,944 г, 6,17 ммоль), Et_3N (1,32 мл, 9,49 ммоль) и ЭДКХНСl (1,36 г, 7,11 ммоль) растворяли в ДХМ (18 мл). Коричневую реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc в циклогексане) с получением бесцветного

твёрдого вещества.

$M/z=566,2$ $[M+H]^+$, Руд=1,16 мин (условия СЭЖХ-МС а), 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta=10,27$ (уш. с, 1H), 9,93 (уш. с, 1H), 7,89 (д, 2H), 7,25-7,40 (м, 7H), 7,19 (м, 2H), 7,04 (м, 2H), 5,08 (д, 2H), 4,21 (уш. м, 1H), 2,70-2,75 (дд, 1H), 2,37-2,55 (м, 3H), 1,38 (с, 9H) м.д.

Стадия D: (R) бензил3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бутановой кислоты (11a)

(R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(2-(4-(4-фторфенокси)бензоил)гидразинил)-5-оксопентаноат (**10a**, 2,10 г, 3,71 ммоль) и $TosCl$ (0,779 г, 4,08 ммоль) растворяли в ДХМ (35 мл), затем Et_3N (0,772 мл, 5,57 ммоль) добавляли в течение 2 мин. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили водой и трижды экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-50% $EtOAc$ в циклогексане) с получением **11a** в виде бесцветной пены.

$M/z=548,2$ $[M+H]^+$, Руд=1,33 мин (условия СЭЖХ-МС а), 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta=7,94$ (д, 2H), 7,25-7,40 (м, 6H), 7,15-7,25 (м, 2H), 7,14 (д, 2H), 7,05 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,28 (уш. м, 1H), 3,17 (дд, 1H), 3,01 (дд, 1H), 2,75 (дд, 1H), 2,70 (дд, 1H), 1,28 (с, 9H) м.д.

Стадия E: (R)-бензил-3-амино-4-(5-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бутаноат (12a)

(R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бутаноат (**11a**, 1,50 г, 2,74 ммоль) растворяли в 4 н HCl в диоксане (13,7 мл, 54,8 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток затирали с помощью диэтилового эфира, получая указанное в заголовке соединение **12a** в виде бесцветного твёрдого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной

очистки.

$M/z=448,3$ $[M+H]^+$, $R_{уд}=0,95$ мин (условия СЭЖХ-МС а), 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta=8,43$ (уш. с, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,30-7,40 (м, 7H), 7,20-7,25 (м, 2H), 7,13-7,15 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,00 (м, 1H), 3,57 (д, 2H), 3,40 (д, 1H), 2,96 (д, 1H) м.д.

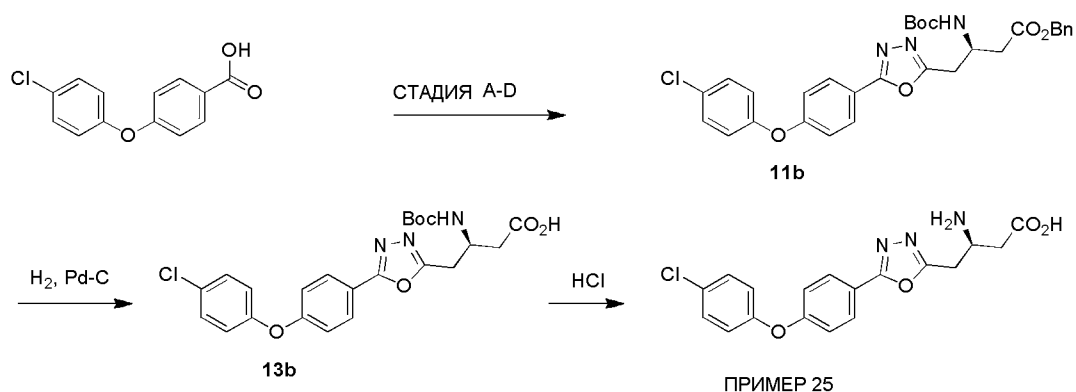
Стадия F: (R)-3-амино-4-(5-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бутановая кислота (Пример 24)

(R)-бензил-3-амино-4-(5-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бутаноат (**12a**, 200 мг, 0,447 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли в колбу, содержащую 10% Pd/C (47,6 мг, 0,045 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь дегазировали и три раза продували водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и упаривали при пониженном давлении. Никакой дополнительной очистки не требовалось.

$M/z=358,2$ $[M+H]^+$, $R_{уд}=0,71$ мин (условия СЭЖХ-МС а), 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta=8,00$ (д, 2H), 7,26-7,35 (м, 2H), 7,03-7,26 (м, 4H), 4,11 (м, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,79 (д, 2H) м.д.

Пример 25

(R)-3-амино-4-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бутановая кислота



Стадии A-D: (R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бутаноат (**11b**)

Данное соединение синтезировали в четыре стадии по аналогии с соединением **11a**, начиная с коммерчески доступной 4-(4-

хлорфенокси)бензойной кислоты.

М/з=564,2 [M+H]⁺, Руд=1,39 мин (условия СЭЖХ-МС а), ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=7,96 (д, 2Н), 7,51 (д, 2Н), 7,30-7,40 (м, 5Н), 7,15-7,20 (м, 4Н), 5,09 (с, 2Н), 4,28 (уш. м, 1Н), 3,16 (дд, 1Н), 3,02 (дд, 1Н), 2,7 (дд, 1Н), 2,70 (дд, 1Н), 1,28 (с, 9Н) м.д.

Стадия Е: (R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бутановая кислота (13b)

(R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бутаноат (**11b**, 420 мг, 0,745 ммоль) растворяли в метаноле (8 мл) и добавляли в колбу, содержащую 10% Pd/C (79,0 мг, 0,074 ммоль), в атмосфере аргона. Смесь дегазировали и три раза продували водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и упаривали при пониженном давлении. Продукт **13b** использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

М/з=474,1 [M+H]⁺, Руд=1,13 мин (условия СЭЖХ-МС а), ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=12,29 (с, уш., 1Н), 7,98 (д, 2Н), 7,51 (д, 2Н), 7,13-7,22 (м, 4Н), 4,21 (м, 1Н), 3,14 (м, 1Н), 3,01 (м, 1Н), 2,54-2,57 (м, 2Н), 1,28 (с, 9Н) м.д.

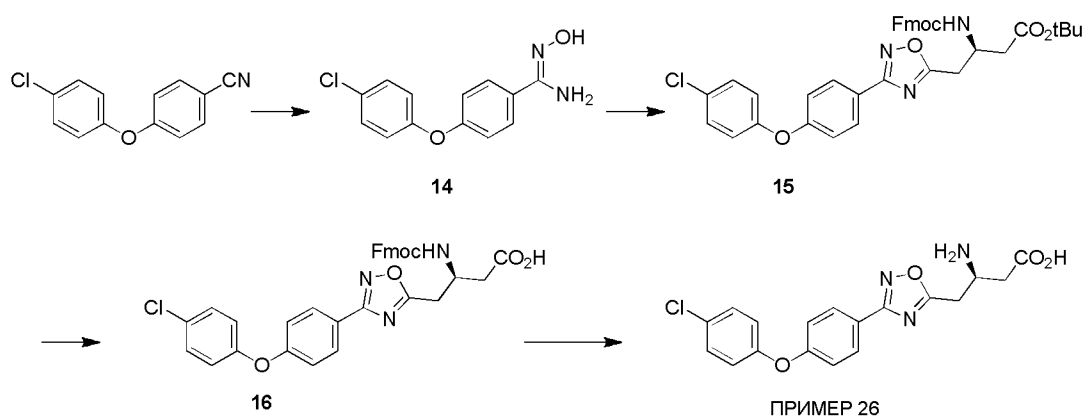
Стадия F: (R)-3-амино-4-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бутановая кислота (Пример 25)

Данное соединение синтезировали по аналогии с **12a** из **13b**. Продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (метанол:EtOAc от 0:1 до 2:1), и пример 25 таким образом получали в виде цвиттерионной соли.

М/з=374,1 [M+H]⁺, Руд=0,78 мин (условия СЭЖХ-МС а), ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=8,01 (д, 2Н), 7,51 (д, 2Н), 7,17-7,22 (м, 4Н), 3,80 (м, 1Н), 3,65 (м, 1Н), 2,89 (м, 1Н), 2,79 (д, 2Н) м.д.

Пример 26

(R)-3-амино-4-(3-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутановая кислота



Стадия А: 4-(4-хлорфенокси) -N'-гидроксibenзимидамид (**14**)

Раствор 4-(4-хлорфенокси)бензонитрила (1,00 г, 4,35 ммоль) в EtOH (15 мл) обрабатывали гидроксиламином (50% в воде, 1,03 мл, 17,4 ммоль) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вак., и остаток перекристаллизовывали из кипящего EtOH с получением целевого продукта **14** в виде бесцветного твердого вещества.

М/з=263,3 [M+H]⁺, Руд=0,82 мин (условия СЭЖХ-МС а), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=9,60 (с, 1H), 7,70 (д, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 7,02 (д, 2H), 5,80 (с, 2H) м.д.

Стадия В: (R)-трет-бутил-3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-(3-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутаноат (**15**)

Суспензию Fmoc-бета-Глу(OtBu)-ОН (250 мг, 0,588 ммоль), НАТУ (246 мг, 0,646 ммоль) и ДИПЭА (0,205 мл, 1,18 ммоль) в 2-МеТГФ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. 4-(4-хлорфенокси) -N'-гидроксibenзимидамид (**14**, 170 мг, 0,646 ммоль) добавляли, и сосуд закрывали и нагревали до 90°C в течение 17 ч. Все летучие компоненты удаляли в вак., и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле RP18 (0,1% ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1) с получением оксадиазола **15** в виде светло-желтого вязкого масла.

М/з=652,1 [M+H]⁺, Руд=1,56 мин (условия СЭЖХ-МС а).

Стадия С: (R)-3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-(3-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутановая кислота (**16**)

Раствор (R)-трет-бутил-3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-(3-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутаноата (**15**)

ил) метокси) карбонил) amino) -4-(3-(4-(4-хлорфенокси) фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил) бутаноата (**15**, 233 мг, 0,339 ммоль) в ДХМ (6 мл) обрабатывали ТФУК (4 мл) и выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч. Все летучие компоненты удаляли в вак., и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле RP18 (0,1% ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1) с получением кислоты **16** в виде желтой пены.

М/з=596,1 [M+N]⁺, Руд=1,36 мин (условия СЭЖХ-МС а).

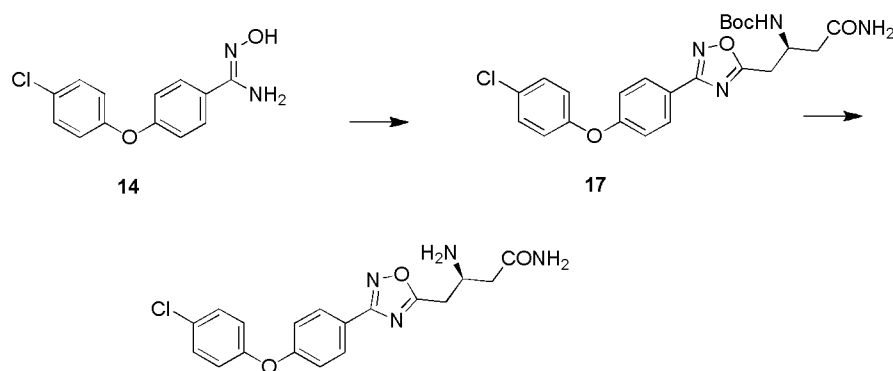
Стадия D: (R)-3-амино-4-(3-(4-(4-хлорфенокси) фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил) бутановая кислота (Пример 26)

Раствор (R)-3-(((9Н-флуорен-9-ил) метокси) карбонил) amino) -4-(3-(4-(4-хлорфенокси) фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил) бутановой кислоты (**16**, 205 мг, 0,344 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали с помощью пиперидина (0,511 мл, 5,16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Все летучие компоненты удаляли в вак., и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле RP18 (890 мг/л карбоната аммония в воде:MeCN от 9:1 до 0:1) с получением целевого продукта (Пример 26) в виде бесцветного цвиттериона.

М/з=374,0 [M+N]⁺, Руд=3,14 мин (условия СЭЖХ-МС b), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,03 (д, 2H), 7,50 (д, 2H), 7,18 (д, 2H), 7,16 (д, 2H), 3,50-3,61 (м, 1H), 3,18 (дд, 1H), 3,11 (дд, 1H), 2,41 (дд, 1H), 2,26 (дд, 1H) м.д.

Пример 27

(R)-3-амино-4-(3-(4-(4-хлорфенокси) фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил) бутанамид



ПРИМЕР 27

Стадия А: (R)-трет-бутил (4-амино-1-(3-(4-(4-

хлорфенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-оксобутан-2-ил) карбамат (17)

Данное соединение синтезировали по аналогии с **15** из **14**, и коммерчески доступного Вос-бета-Глн-ОН.

М/з=473,0 [M+H]⁺, Руд=1,17 мин (условия СЭЖХ-МС а).

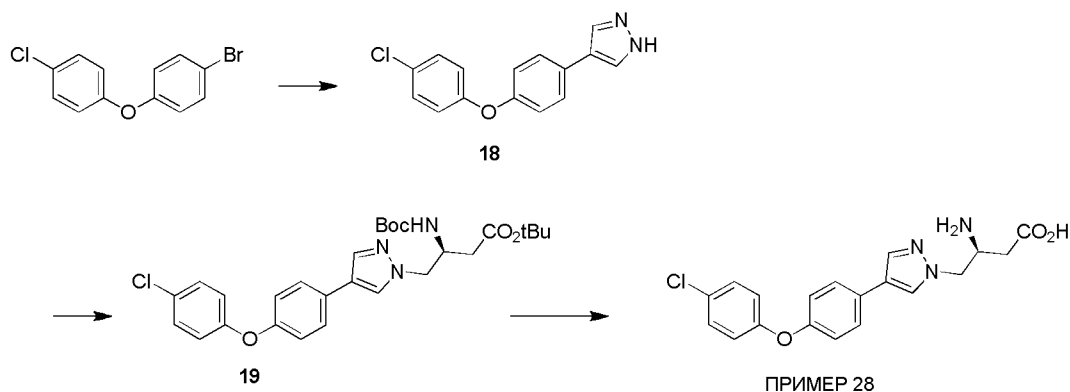
Стадия В: (R)-3-амино-4-(3-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутанамид (Пример 27)

Раствор (R)-трет-бутил(4-амино-1-(3-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-оксобутан-2-ил)карбамата (**17**, 91,8 мг, 0,194 ммоль) в ДХМ (6 мл) и ТФУК (4 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Все летучие компоненты удаляли в вак., и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле RP18 (0,1% ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1). Фракции, содержащие продукт обрабатывали 0,1 н HCl (4 мл) и концентрировали в вак. Остаток затирали с помощью ацетона (2 мл) и гептана (2 мл) и собирали фильтрованием, получая гидрохлорид Примера 27 в виде бесцветного порошка.

М/з=373,1 [M+H]⁺, Руд=2,68 мин (условия СЭЖХ-МС б), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,22 (с, уш., 3H), 8,05 (д, 2H), 7,69 (с, уш., 1H), 7,51 (д, 2H), 7,22 (с, уш., 1H), 7,15-7,21 (м, 4H), 3,92-4,01 (м, 1H), 3,40 (д, 2H), 2,60-2,67 (м, 2H) м.д.

Пример 28

(S)-3-амино-4-(4-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1H-пиразол-1-ил) бутановая кислота



Стадия В: 4-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1H-пиразол (18)

Суспензию 1-бром-4-(4-хлорфенокси)бензола (170 мг, 0,600 ммоль), пинаколового сложного эфира 4-пиразолбороновой кислоты

(140 мг, 0,719 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (42,1 мг, 0,060 ммоль) и водный K_2CO_3 (2 н, 0,749 мл, 1,50 ммоль) в *n*-пропаноле (5 мл) нагревали в микроволновой печи до 100°C в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 (15 мл), водой (15 мл) и рассолом (20 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вак. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле RP18 (0,1% ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 4:6) приводила к получению пиразола **18** в виде бесцветного твердого вещества.

$M/z=271,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, Руд=1,10 мин (условия СЭЖХ-МС а), ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOD}-d_4$) $\delta=7,94$ (с, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,03 (д, 2H), 7,00 (д, 2H) м.д.

Стадия С: (S)-трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(4-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)бутаноат (**19**)

Раствор 4-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1H-пиразола (**18**, 200 мг, 0,739 ммоль) в 2-МеТГФ (2,4 мл) охлаждали до -78°C. Добавляли твердый гидрид натрия (60% в минеральном масле, 35,5 мг, 0,813 ммоль) с последующим добавлением **2a** (305 мг, 0,813 ммоль) в 2-МеТГФ (1 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между 0,1 н HCl (20 мл) и EtOAc (30 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл), и объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вак. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле RP18 (0,1% ТФУК в воде:MeCN от 9:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения **19** в виде желтого твердого вещества с достаточной чистотой (около 70%) для следующей стадии.

$M/z=529,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, Руд=1,45 мин (условия СЭЖХ-МС а).

Стадия D: (S)-3-амино-4-(4-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)бутановая кислота (Пример 28)

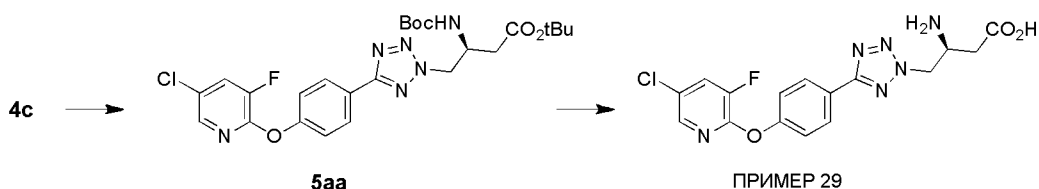
В промежуточном соединении **19** удаляли защитную группу по аналогии со Способом G. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле RP18 (0,1% ТФУК в воде:MeCN от 9:1

до 0:1) приводила к получению целевого соединения, которое суспендировали в минимальном количестве ацетона и обрабатывали с помощью HCl в Et₂O (2 н, 1 мл, 2 ммоль). Гидрохлорид **Примера 28** собирали с помощью фильтрации и получали в виде слегка желтоватого порошка.

M/z=372,2 [M+H]⁺, Руд=3,08 мин (условия СЭЖХ-МС b), ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ=8,02 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,60 (д, 2H), 7,36 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 7,00 (д, 2H), 4,45-4,60 (м, 2H), 4,04-4,11 (м, 1H), 2,77 (дд, 1H), 2,65 (дд, 1H) м.д.

Пример 29

(S)-3-амино-4-(5-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота



Стадия А: (S)-трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(5-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутаноат (5aa)

Промежуточное соединение **5aa** получали из тетразола **4c** по аналогии со Способом С и получали в виде бесцветной пены.

M/z=549,3 [M+H]⁺, Руд=6,26 мин (условия СЭЖХ-МС b), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=8,28 (дд, 1H), 8,10-8,14 (м, 2H), 8,09 (с, уш., 1H), 7,41 (д, 2H), 7,01 (д, 1H), 4,85 (дд, 1H), 4,65 (дд, 1H), 4,27-4,36 (м, 1H), 2,63 (дд, 1H), 2,45 (дд, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,25 (с, 9H) м.д., ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ=-134,0 (д, 1F) м.д.

Стадия В: (S)-3-амино-4-(5-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)бутановая кислота (Пример 29)

Удаление защитной группы в промежуточном соединении **5aa** по аналогии со способом G приводило к получению гидрохлорида Примера 29 в виде бесцветного порошка.

M/z=393,1 [M+H]⁺, Руд=2,47 мин (условия СЭЖХ-МС b), Руд=14,85 мин (условия ВЭЖХ h), ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ=8,24 (д, 2H), 7,98 (д, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,36 (д, 2H), 5,17 (д,

2H), 4,25-4,34 (м, 1H), 2,96 (дд, 1H), 2,80 (дд, 1H) м.д., ^{19}F ЯМР (376 МГц, MeOD- d_4) $\delta = -135,7$ (д, 1F) м.д.

Биологическая часть

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль проявляют ценные фармакологические свойства, например, свойства, чувствительные к LTA4H, например, как указано в испытаниях, как приведено в следующих разделах, и поэтому показаны для терапии, относящейся к LTA4H.

а) Анализ человеческого фермента LTA4H:

Лейкотриен-А4-гидролаза (LTA4H) катализирует винилогический гидролиз эпоксида лейкотриена-А4 (LTA4) в провоспалительный медиатор LTB4. LTA4H также способен катализировать гидролиз ди- и трипептидных субстратов, а также хромогенных 7-амино-4-метилкумариновых (АМК) производных аминокислот. АМК-производное аргинина (Арг-АМК) может быть использовано в качестве суррогатного субстрата для LTA4H и позволяет измерять активность ферментов и значения IC_{50} соединений посредством мониторинга интенсивности флуоресценции при высвобождении АМК.

Для тестирования соединений, соединения делают в виде 10 мМ маточных растворов в 90% ДМСО (10% воды) в стандартных калибровочных кюветах. Исходя из этого, серийное разведение 1:5 готовят с исходной концентрацией 10 мМ, понижающейся до 0,64 мкМ. Для ферментативного анализа 0,5 мкл раствора соединения переносят в каждую лунку и 24,5 мкл аналитического буфера (50 мМ трис-буфера, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 10 мМ CaCl_2) добавляют в лунку с последующим добавлением 25 мкл раствора фермента (36 нМ человеческого LTA4H в аналитическом буфере). Смесь фермент-соединение инкубируют при комнатной температуре в течение 15 минут перед добавлением 50 мкл раствора субстрата. Выбирают конечную концентрацию субстрата 600 мкМ, которая находится вокруг значения K_m Арг-АМК, при конечной концентрации фермента 9 нМ. При добавлении субстрата, планшет сразу же помещают в флуоресцентный ридер и измеряют флуоресценцию через каждые 10 минут в течение 60 минут с использованием параметров фильтра $\lambda_{\text{возбуждения}} = 380$ нм и $\lambda_{\text{эмиссии}} = 460$ нм. АМК при различных

концентрациях (0,00128–100 мкМ) в аналитическом буфере используют в качестве стандартной кривой. Исходные данные преобразуются в скорость (моль в минуту) с помощью калибровочной кривой АМК, рассчитанной по стандартам АМК. Данные анализируются в GraphPad Prism (GraphPad Software Inc.) с использованием нелинейной регрессии для определения значений IC_{50} ингибиторов LTA4H.

Благодаря настройке анализа, максимально обнаруживаемая активность соединений составляет около 2–3 нМ. Поэтому соединения с эффективностью, которая теоретически может привести к значению IC_{50} ниже 2 нМ, приведена как 2 нМ (= нижний порог анализа). Эффективности испытанных соединений приведены в таблице 1 (приведены средние значения, по меньшей мере, 3-х измерений).

б) Анализ человеческой цельной крови:

Соединения тестируют в анализе цельной крови человека (hWB), чтобы проверить их способность ингибировать биосинтез LTB₄ в клеточной системе человека. С этой целью, свежую кровь собирают в гепаринизированные вакуумные контейнеры венипункцией у добровольцев. Кровь разводят 1:3 с помощью среды RPMI (Roswell Park Memorial Institute), и аликвоты по 200 мкл переносят в 96-луночные круглодонные планшеты для культивирования клеток. Для тестирования соединений, соединения делают в виде 10 мМ маточных растворов в 90% ДМСО в стандартных калибровочных кюветах. Исходя из этого, четырехкратное серийное разведение готовят с начальной концентрацией 250 мкМ, понижающейся до 2,45 мкМ. 4 мкл разведения соединения или плацебо добавляют к 200 мкл крови и инкубируют в течение 15 мин при 37°C во влажном инкубаторе. Затем кровь стимулируют 10 мкг/мл ионофором кальция A23187 (Sigma) или эквивалентным объемом ДМСО (контроль), и инкубируют в течение дополнительных 15 мин при 37°C во влажном инкубаторе. Инкубирование заканчивают центрифугированием при 300 g в течение 10 мин при 22°C. Супернатант плазмы берут и переносят в 96-луночный планшет для определения эйкозаноидов с помощью ELISA (метод анализа) в соответствии с протоколом производителя после

разбавления 1:20 в аналитическом буфере. Данные анализируют в GraphPad Prism (GraphPad Software Inc.) с использованием нелинейной регрессии для определения значений IC_{50} ингибиторов ЛТА4Н. Эффективности испытанных соединений приведены в таблице 1.

Таблица 1

№ Примера	IC_{50} АргМК (нМ)	IC_{50} hWB (нМ)
1	2	227
2	3	252
3	3	166
4	3	141
5	3	396
6	2	63
7	3	122
8	3	282
9	2	402
10	4	214
11	2	156
12	3	119
13	2	86
14	3	78
15	2	81
16	3	165
17	4	183
18	4	156
19	3	273
20	5	270
21	5	209
22	8	294
23	2	173
24	3	282
25	3	382
26	3	126
27	10	218

28	3	728
29	2	167

с) Анализ мышиноного PD:

Соединения-ингибиторы LTA4H или контроль плацебо (30% ПЭГ 200 (70%), 5% глюкозы) применяют перорально (п.о.) в дозировке 0,3 мг/кг к самкам мышей C57BL/6 (Charles River France). Через три часа после применения соединения, мышам окончательно пускают кровь, и кровь собирают в гепаринизированные пробирки. Собранную кровь разводят 1:3 в среде RPMI, добавляют в 96-луночные круглодонные планшеты для культивирования клеток и инкубируют с 10 мкг/мл ионофором кальция A23187 (Sigma) или эквивалентным объемом ДМСО (контроль) в течение 15 мин при 37°C во влажном инкубаторе. Инкубирование заканчивают центрифугированием при 300 g в течение 10 мин при 22°C. Супернатант плазмы берут, разбавляют 1:10 в аналитическом буфере, и переносят в 96-луночный планшет для определения эйкозаноидов с помощью ELISA (метод анализа) в соответствии с протоколом производителя. Рассчитывали процент ингибирования высвобождения LTB₄ по сравнению с контролем плацебо, и он показан для тестируемых соединений в таблице 2. (С целью исключения двусмысленного толкования: Чем больше числовое значение в таблице 2, тем сильнее ингибирование)

Таблица 2

№ Примера	эффект PD [%] ингибирование высвобождения LTB ₄
1	-58
3	-60
4	-56
6	-78
7	-57
11	-70
12	-81
13	-55
14	-71

15	-49
16	-9
17	-47
23	-44
29	-43

Полезность

Соединения по настоящему изобретению являются в частности ингибиторами LTA4H-активности и, следовательно, полезны при лечении заболеваний и расстройств, которые, как правило, облегчаются посредством ингибирования LTA4H. Такие заболевания и состояния могут включать воспалительные и аутоиммунные заболевания и воспаление легких и дыхательного пути.

Соответственно, соединения могут быть полезны при лечении следующих заболеваний или расстройств: острое или хроническое воспаление, анафилактические реакции, аллергические реакции, атопический дерматит, псориаз, острый респираторный дистресс-синдром, повреждение легких, опосредованное иммунным комплексом, и хроническое обструктивное заболевание легких, воспалительные заболевания кишечника (включая неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и послеоперационную травму), язвы желудочно-кишечного тракта, нейтрофильные дерматозы (включая, но не ограничиваясь ими, гангренозную пиодермию, синдром Свита, тяжелое акне и нейтрофильную крапивницу), гломерулонефрит, опосредованный иммунным комплексом, аутоиммунные заболевания (включая инсулинозависимый сахарный диабет, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, остеоартрит и системную красную волчанку), васкулиты (включая, но не ограничиваясь ими, кожный васкулит, болезнь Бехчета и пурпуру Шенлейна-Геноха), сердечно-сосудистые нарушения (включая, но не ограничиваясь ими, гипертонию, атеросклероз, аневризму, критическую ишемию нижних конечностей, окклюзионное поражение периферической артерии, гипертонию легочной артерии и синдром Рейно), сепсис, воспалительную и невропатическую боли, включая боль в суставах, периодонтальное заболевание, включая гингивиты, воспаления среднего уха, мигрень, доброкачественную гиперплазию предстательной железы,

синдром Шегрена-Ларссона и раковые заболевания (в том числе, но не ограничиваясь ими, лейкозы и лимфомы, рак простаты, рак молочной железы, рак легких, злокачественные меланомы, почечно-клеточный рак, опухоли головы и шеи и колоректальный рак).

Соединения по настоящему изобретению являются особенно полезными при лечении острого или хронического воспаления в частности аутовоспалительных расстройств, таких как стерильные нейтрофильные воспалительные заболевания, воспалительные заболевания кишечника (включая неспецифический язвенный колит и болезнь Крона), нейтрофильные дерматозы (в том числе гангренозная пиодермия и тяжелое акне), васкулиты, ревматоидный артрит, подагра и сердечно-сосудистые заболевания.

Комбинации

Соединение по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно с одним или несколькими, либо до или после одного или нескольких других терапевтических агентов. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно одним и тем же или другим способом введения, либо вместе в той же самой фармацевтической композиции, что и другие агенты.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде единственного активного ингредиента или в сочетании, например, как вспомогательное средство для других лекарственных средств, например, иммунодепрессивных или иммуномодулирующих средств или других противовоспалительных агентов, например, для лечения или профилактики острого или хронического отторжения алло- или ксенотрансплантата, или воспалительных или аутоиммунных заболеваний, или химиотерапевтических средств, например, средство против пролиферации злокачественных клеток.

Например, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в комбинации с ингибитором COX, антагонистом цистеинил-лейкотриеновых рецепторов (в том числе Монтелукаст, Пранлукаст, Зафирлукаст), ингибитором лейкотриен С₄-синтазы (LTC₄S), статином, сульфасалазином, Мезаламином, ингибитором кальциневрина, например, циклоспорином А или FK 506; ингибитором MTOR, например, рапамицином, 40-О-(2-гидроксиэтил)рапамицином, биолимусом-7 или биолимусом-9; аскомицином, обладающим

иммунодепрессивными свойствами, например, АВТ-281, АSM981; кортикостероидами; циклофосфамидом; азатиопреном; метотрексатом; лефлуномидом; мизорибином; микофенольной кислотой или ее солью; микофенолят-мофетиллом; ингибитором IL-1β.

Термины "совместное введение" или "комбинированное введение" или тому подобное, в контексте данного описания, охватывают введение выбранных терапевтических агентов одному пациенту, а также предназначены для включения режимов лечения, при которых агенты не обязательно вводятся посредством того же пути введения, или в то же самое время.

Термин "фармацевтическая комбинация", в данном контексте, означает продукт, который образуется в результате смешивания или комбинирования более одного активного ингредиента и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, соединение формулы (I) и совместный агент, оба вводятся пациенту одновременно в виде единого целого или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, соединение формулы (I) и совместный агент, оба вводятся пациенту в виде отдельных объектов либо одновременно, совместно или последовательно без каких-либо конкретных ограничений по времени, причем такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни 2-х соединений в организме пациента. Последнее также относится к "коктейльному лечению", например, введение 3 или более активных ингредиентов.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет продукт, содержащий соединение формулы (I) и, по меньшей мере, один другой терапевтический агент в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, опосредованного LTA4H. Продукты, предоставляемые в качестве комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (I) и другой терапевтический агент(ы) вместе в одной и той же фармацевтической композиции,

или соединение формулы (I) и другой терапевтический агент(ы) в разделенной форме, например, в форме набора.

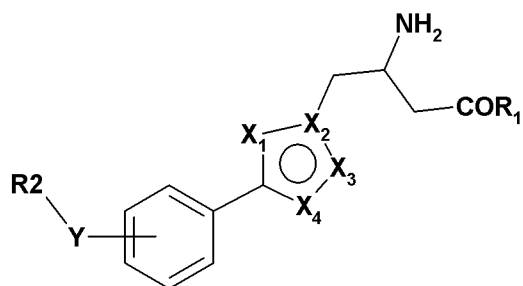
В одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) и другой терапевтический агент(ы). Необязательно, фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый эксципиент, как описано выше.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет набор, содержащий две или более отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере, одна из которых содержит соединение формулы (I). В одном варианте осуществления набор содержит средства для раздельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, как обычно используемая для упаковки таблеток, капсул и тому подобного.

Набор по изобретению может быть использован для введения различных дозированных форм, например, пероральной и парентеральной, для введения отдельных композиций с различными интервалами дозирования, или для капельного введения отдельных композиций одной за другой. В целях содействия соблюдения предписанного режима терапии, набор по изобретению обычно включает в себя инструкции по введению.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль;



(I) ,

в которой

R₁ представляет собой OH или NH₂;

Y представляет собой O, S или CH₂;

X₁, X₂, X₃ и X₄ представляют собой N; или

X₁, X₂, X₃ и X₄ выбирают из N, NH, C, CH и O при условии, что по меньшей мере два из X₁, X₂, X₃ или X₄ представляют собой N или NH;

R₂ представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный фенилом; C₃-C₆циклоалкил; фенил, необязательно являющийся замещенным галогеном, циано, C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, C₁-C₆алкокси, или 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; или 5-10-членный моно- или бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, циано или галогеном.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль; где R₁ представляет собой OH или NH₂; Y представляет собой O; X₁, X₂, X₃ и X₄ выбирают из N, NH, C, CH и O при условии, что по меньшей мере два из X₁, X₂, X₃ или X₄ представляют собой N или NH; и

R₂ представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, циано, C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, C₁-C₆алкокси, или 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; или

R2 представляет собой 5-10-членный моно- или бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, циано или галогеном.

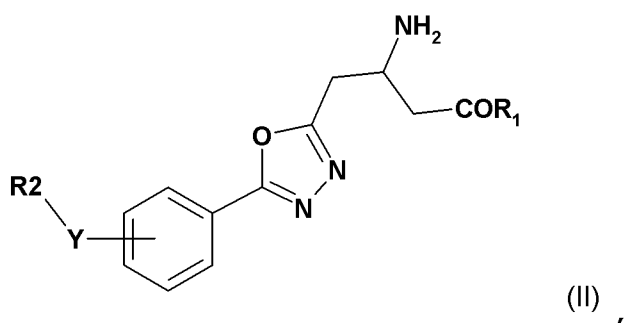
3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y присоединен в пара-положении фенильного фрагмента.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y присоединен в мета-положении фенильного фрагмента.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль; где R1 представляет собой OH или NH₂; Y представляет собой CH₂; X1, X2, X3 и X4 представляют собой N; и

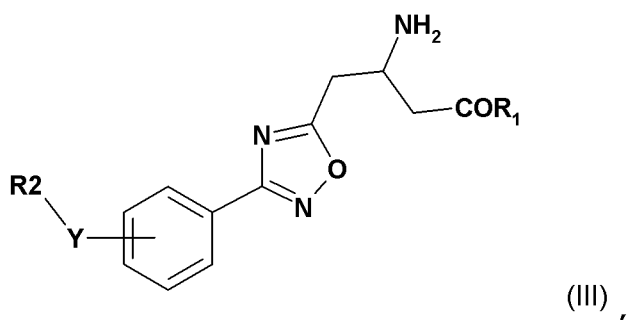
R2 представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный фенилом; или C₃-C₆циклоалкил.

6. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль,



где переменные R1, R2 и Y имеют значения, определенные в п.1.

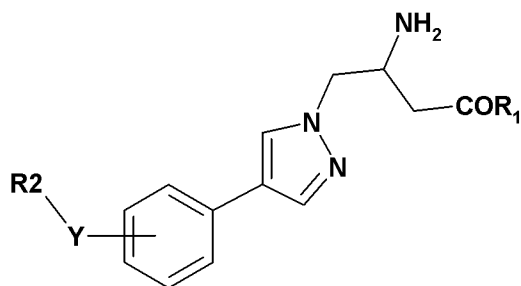
7. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль,



где переменные R1, R2 и Y имеют значения, определенные в п.1.

8. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение

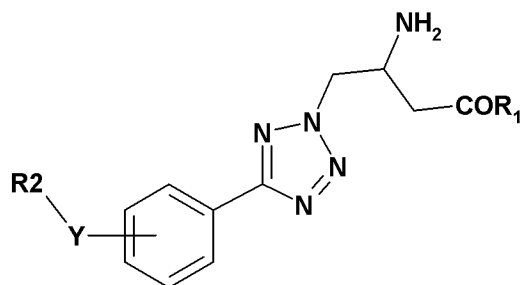
формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль,



(IV) ,

где переменные R1, R2 и Y имеют значения, определенные в п.1.

9. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль;



(V) ,

где переменные R1, R2 и Y имеют значения, указанные в п.1; или

где R1 представляет собой OH; Y представляет собой O; и R2 представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкокси; или

R2 представляет собой 5-10-членный моно- или бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным галогеном, циано или галогеном.

10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль; где

R1 представляет собой OH; Y представляет собой O; и R2 представляет собой пиридильное кольцо, необязательно замещенное циано или галогеном.

11. Соединение по п.1 и/или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбирают из:

(R)-3-амино-4-(5-(4-(бензо[d]тиазол-2-илокси)фенил)-2H-

тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(4-(оксазол-2-ил)фенокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(3-(4-хлорфенокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(4-фторфенокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(3-хлор-4-фторфенокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(*p*-толилокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*S*)-3-амино-4-(5-(3-феноксифенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*S*)-3-амино-4-(5-(4-(бензо[*d*]тиазол-2-илокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*S*)-3-амино-4-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(3-фенэтоксифенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-фенэтоксифенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(бензилокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(3-(бензилокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-бутоксифенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(пентилокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(3-(5-(трифторметил)пиридин-2-

ил) окси) фенил) -2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(5-(трифторметил) пиридин-2-

ил) окси) фенил) -2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(3-(бензо[*d*]тиазол-2-илокси) фенил) -2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(3-(3,5-дифторфенокси) фенил) -2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*S*)-3-амино-4-(5-(4-(*p*-толилокси) фенил) -2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(4-фторфенокси) фенил) -1,3,4-оксадиазол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(5-(4-(4-хлорфенокси) фенил) -1,3,4-оксадиазол-2-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(3-(4-(4-хлорфенокси) фенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил) бутановой кислоты;

(*R*)-3-амино-4-(3-(4-(4-хлорфенокси) фенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил) бутанамида;

(*S*)-3-амино-4-(4-(4-(4-хлорфенокси) фенил) -1*H*-пиразол-1-ил) бутановой кислоты; и

(*S*)-3-амино-4-(5-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил) окси) фенил) -2*H*-тетразол-2-ил) бутановой кислоты.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

13. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли и один или более терапевтически активных соагентов.

14. Способ модуляции активности LTA4H у субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства, в частности, для ингибирования активности LTA4H.

По доверенности