(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201890052 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.08.31

(22) Дата подачи заявки
2016.06.15

(51) Int. Cl. ***C07D 417/10*** (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 249/04 (2006.01)
C07D 249/18 (2006.01)
C07C 15/16 (2006.01)

(54) РЕГУЛЯТОРЫ NRF2

(31) **62/175,510**
(32) **2015.06.15**
(33) **US**
(86) **PCT/CN2016/085806**
(87) **WO 2016/202253 2016.12.22**

(71) Заявитель:
ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН ИНТЕЛЛЕКЧУАЛ ПРОПЕРТИ ДИВЕЛОПМЕНТ ЛИМИТЕД; АСТЕКС ТЕРАПЬЮТИКС ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Кернс Джеффри К., Каллахан Джеймс Фрэнсис, Янь Хунсин (US), Хейтман Томас Дэниел, Гриффитс-Джоунз Шарлотт Мэри, Вулфорд Элисон Джо-Энн (GB), Ли Тинди, Лакдавала Шах Ами, Дэвис Родерик С. (US), Нортон Дэвид (GB), Гудвин Николь Кэтлин (US), Цзинь Юнь (CN), Хэмилтон Пэрис Л., Боэм Джеффри Чарльз (US)

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

(57) Представлены арильные аналоги, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и их применение в качестве регуляторов NRF2.

201890052 A1

201890052 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-546886EA/071

РЕГУЛЯТОРЫ NRF2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к арильным аналогам, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению в качестве регуляторов NRF2.

Предпосылки создания изобретения

NRF2 (NF-E2 related factor 2) является членом cap-n-collar (CNC) семейства факторов транскрипции, содержащих характерный мотив основной лейциновой "молнии". При базальных условиях уровни NRF2 жестко контролируются цитозольным актин-связанным репрессором, KEAP1 (Kelch-подобный ECH ассоциированный белок 1), который связывается с NRF2 и таргетирует его для убиквитинирования и протеасомальной деградации через Cul3-основанный E3-убиквитин-лигазный комплекс. В условиях окислительного стресса DJ1 (PARK7) активируется и стабилизирует белок NRF2, предотвращая взаимодействие NRF2 с KEAP1. Кроме того, модификация реакционноспособных цистеинов на KEAP1 может вызвать конформационное изменение в KEAP1, которое изменяет связывание NRF2 и способствует стабилизации NRF2. Таким образом, уровни NRF2 в цитозоле являются низкими в нормальных условиях, но система предназначена для немедленного реагирования на стресс, вызываемый условиями окружающей среды, путем повышения активности NRF2.

Слишком низкая активность NRF2 на фоне происходящего окислительного стресса, по-видимому, является патологическим механизмом, лежащим в основе хронической обструктивной болезни легких (COPD). Это может быть результатом измененного равновесия между регуляторами NRF2 как с неприемлемым отсутствием положительных регуляторов, таких как DJ1, так и избытком отрицательных регуляторов, таких как Keap1 и Bach1. Поэтому восстановление активности NRF2 в легких пациентов с COPD должно приводить к устранению дисбаланса и уменьшению вредных процессов, таких как апоптоз структурных клеток (включая

альвеолярные эпителиальные и эндотелиальные клетки) и воспаление. Результатом таких эффектов может быть усиление цитозащиты, защита структуры легких и структурное восстановление в легких с COPD, с замедлением, таким образом, прогрессирования заболевания. Таким образом, модуляторы NRF2 могут лечить COPD (Boutten A., et al. 2011. *Trends Mol. Med.* 17:363-371) и другие респираторные заболевания, включая астму и фиброз легких (Cho H.Y. and Kleeberger S.R. 2010, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 244:43-56).

Пример слишком низкой активности NRF2 обнаружен в легочных макрофагах у пациентов с COPD. Эти клетки имеют ослабленный бактериальный фагоцитоз по сравнению с подобными клетками у контрольных пациентов, и этот эффект является обратимым при добавлении активаторов NRF2 in vitro. Таким образом, в дополнение к указанным выше эффектам, восстановление соответствующей активности NRF2 может также избавлять от обострения COPD за счет снижения легочных инфекций. Это демонстрируется активатором NRF2, сульфорафаном, который повышает экспрессию рецепторов макрофагов с коллагеновой структурой (MARCO) посредством COPD макрофагов и альвеолярных макрофагов от мышей, находящихся под воздействием сигаретного дыма, улучшая, таким образом, в этих клетках бактериальный фагоцитоз (*Pseudomonas aeruginosa*, не типичный *Haemophilus influenzae*) и бактериальный клиренс как *ex vivo*, так и *in vivo*. (Harvey, C. J., et al. 2011. *Sci. Transl. Med.* 3:78ra32).

Терапевтический потенциал таргетирования NRF2 в легких не ограничивается COPD. Скорее, таргетирование пути NRF2 могло бы обеспечить лечение других заболеваний легких и респираторных заболеваний человека, которые демонстрируют компоненты окислительного стресса, таких как хроническая и острая астма, легочное заболевание, вызванное воздействием факторов окружающей среды, включая, но не ограничиваясь этим, озон, выхлопы дизельного топлива и воздействия, связанные с родом занятий, фиброз, острая легочная инфекция (например, вирусная (Noah, T.L. et al. 2014. PLoS ONE 9(6): e98671), бактериальная или грибковая), хроническая легочная инфекция, дефицит альфа-1-

антитрипсина и кистозный фиброз (CF, Chen, J. et al. 2008. PLoS One. 2008;3(10):e3367).

Терапевтическое средство, которое таргетирует путь NRF2, также имеет много потенциальных применений помимо легких и дыхательной системы. Многие из заболеваний, для которых может быть полезным активатор NRF2, представляют собой аутоиммунные заболевания (псориаз, IBD(воспалительные заболевания кишечника), MS(рассеянный склероз)), и это указывает на то, что активатор NRF2 может быть полезен при аутоиммунных заболеваниях в целом.

В клинике, лекарственное средство, таргетирующее путь NRF2 (бардоксолон метил), показало эффективность у диабетических пациентов с диабетической нефропатией/хронической болезнью почек (CKD) (Aleksunes,L.M., et al. 2010, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 335:2-12), хотя III фаза испытаний с этим лекарственным средством у пациентов с наиболее тяжелой стадией CKD была прекращена. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о том, что такая терапия может быть эффективной при вызванном сепсисом остром поражении почек, другом остром поражении почек (AKI) (Shelton, L.M., et al. 2013. *Kidney International.* Jun 19. doi: 10,1038/ki,2013,248.) и болезни почек или дисфункции при трансплантации почки.

В области кардиологии бардоксолон метил находится в стадии исследования у пациентов с легочной артериальной гипертензией и, таким образом, лекарственное средство, направленно воздействующее на NRF2 другими механизмами, также может быть полезно при этом заболевании. Окислительный стресс усиливается в пораженном миокарде, приводя к аккумуляции активных форм кислорода (ROS), что ухудшает сердечную функцию [Circ (1987) **76**(2); 458-468] и повышает подверженность аритмии [J of Mol & Cell Cardio (1991) **23**(8); 899-918] путем прямого токсического эффекта повышенного некроза и апоптоза [Circ Res (2000) **87**(12); 1172-1179]. В мышиной модели перегрузочного давления (TAC) экспрессия NRF2 гена и белка повышается на ранней стадии сердечной адаптивной гипертрофии, но снижается на поздней стадии дезадаптивного ремоделирования сердца, ассоциированного с систолической дисфункцией [Arterioscler Thromb Vasc Biol (2009)

29(11); 1843-1850; PLOS ONE (2012) **7**(9); e44899]. Кроме того, было показано, что активация NRF2 подавляет окислительный стресс миокарда, а также сердечный апоптоз, фиброз, гипертрофию и дисфункцию в мышиных моделях перегрузочного давления [Arterioscler Thromb Vasc Biol (2009) **29(11)**; J of Mol & Cell Cardio (2014) **72**; 305-315; и 1843-1850; PLOS ONE (2012) **7**(9); e44899]. Также было показано, что активация NRF2 защищает от сердечного I/R поражения у мышей [Circ Res (2009) **105**(4); 365-374; J of Mol & Cell Cardio (2010) **49**(4); 576-586] и уменьшает окислительное поражение миокарда после сердечного I/R поражения у крыс. Поэтому лекарственное средство, направленно воздействующее на NRF2 другими механизмами, может быть полезным при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, включая, но не ограничиваясь этим, атеросклероз, гипертензию и сердечную недостаточность (Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2013 (2013), Article ID 104308, 10 pages), острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, репарацию миокарда, ремоделирование сердца, сердечные аритмии, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса и диабетическую кардиомиопатию.

Лекарственное средство, активирующее путь NRF2, также может быть полезным для лечения некоторых нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона (PD), болезнь Альцгеймера (AD), амиотрофический боковой склероз (ALS) (Brain Res. 2012 Mar 29;1446:109-18. 2011,12,064. Epub 2012 Jan 12.) и рассеянный склероз (MS). Многие модели in vivo показали, что NRF2 KO мыши более чувствительны к нейротоксическим поражениям, чем их сородичи дикого типа. Обработка крыс активатором NRF2 трет-бутилгидрохиноном (tBHQ) уменьшала кортикальное поражение у крыс в модели церебральной ишемии-реперфузии, а уровни глутатиона в коре головного мозга были повышены у NRF2 мышей дикого типа, но не у KO мышей после введения tBHQ (Shih, A.Y.,et al. 2005. *J. Neurosci.* 25: 10321-10335). Tecfidera™ (диметилфумарат), который активирует NRF2 среди других мишеней,

одобрен в США для лечения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза (MS). Активация NRF2 также может помочь в лечении случаев атаксии Фридрейха, где сообщалось о повышенной чувствительности к окислительному стрессу и нарушенной активации NRF2 (Paupe V., et al, 2009. PLoS One; 4(1):e4253.

Имеются предклинические доказательства специфической защитной роли NRF2 пути в моделях воспалительного заболевания кишечника (IBD, болезнь Крона и язвенный колит) и/или рака толстой кишки (Khor,T.O., et al 2008. *Cancer Prev. Res. (Phila)* 1:187-191).

Возрастная макулярная дегенерация (AMD) является общей причиной потери зрения у людей старше 50 лет. Курение сигарет является основным фактором риска развития неоваскулярной (сухой) AMD и, возможно, также неоваскулярной (влажной) AMD. Полученные данные *in vitro* и в предклинических состояниях подтверждают то, что путь NRF2 участвует в антиокислительном ответе эпителиальных клеток сетчатки и модуляции воспаления в предклинических моделях повреждения глаз (Schimel, et al. 2011. *Am. J. Pathol.* 178:2032-2043). Эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса (FECD) представляет собой прогрессирующую, приводящую к слепоте болезнь, характеризующуюся апоптозом эндотелиальных клеток роговицы. Она является болезнью, связанной с возрастными изменениями и повышенным окислительным стрессом, связанным с низкими уровнями экспрессии и/или функции NRF2 (Bitar, M.S., et al. 2012. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* August 24, 2012 vol. 53 no. 9 5806-5813). Кроме того, активатор NRF2 может быть полезным при увеите или других воспалительных заболеваниях глаз.

Неалкогольный стеатогепатит (NASH) представляет собой заболевание, связанное с отложением жира, воспалением и повреждением печени, которое возникает у пациентов, которые мало употребляют или вообще не употребляют алкоголь. В предклинических моделях развитие NASH значительно ускоряется у KO мышей, у которых отсутствует NRF2, когда их ограничивают диетой с дефицитом метионина и холина (Chowdhry S., et al. 2010, *Free Rad. Biol. & Med.* 48:357-371). Введение активаторов NRF2 олтипраза и NK-252 крысам на холин-дефицитной L-аминокислота-

ограниченной диете значительно ослабляло прогрессирование гистологических аномалий, особенно фиброза печени (Shimozono R. et al. 2012. *Molecular Pharmacology*. 84:62-70). Другими заболеваниями печени, которые могут быть восприимчивы к модуляции NRF2, являются вызванное токсинами заболевание печени (например, вызванная ацетаминофеном болезнь печени), вирусный гепатит и цирроз печени (Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2013 (2013), Article ID 763257, 9 page).

Недавние исследования также начали освещать роль ROS при кожных заболеваниях, таких как псориаз. Исследование пациентов с псориазом показало увеличение в сыворотке малондиальдегида и конечных продуктов оксида азота и снижение активности супероксиддисмутазы в эритроцитах, активности каталазы и общего антиокислительного статуса, которые коррелировали в каждом случае с индексом тяжести заболевания (Dipali P.K., et al. Indian J Clin Biochem. 2010 October; 25(4): 388-392). Также, модулятор NRF2 может быть полезным для лечения дерматита/местных эффектов облучения (Schäfer, M. et al. 2010, *Genes & Devl.* *2*4:1045-1058) и иммуносупрессии из-за радиационного облучения (Kim JH et al, J. Clin. Invest. 2014 Feb 3;124(2):730-41).

Имеются также данные, свидетельствующие о том, что активатор NRF2 может быть полезен при преэклампсии, заболевании, которое встречается у 2-5% беременных и связано с гипертонией и протеинурией (Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger Volume 196, Issue 5, September 2014, Pages 268-277).

Предклинические данные показали, что соединения с активирующей NRF2 активностью лучше восстанавливают повреждение, вызванное нахождением в высокогорных условиях, чем соединения без NRF2 активности, с использованием животных и клеточных моделей острой горной болезни (Lisk C. et al, 2013, Free Radic Biol Med. Oct 2013; 63: 264-273.).

Сущность изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает арильные аналоги, их фармацевтически приемлемые соли и содержащие их фармацевтические композиции. В частности, соединения по настоящему изобретению включают соединение формулы (I).

Во втором аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) в качестве регулятора NRF2.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) для лечения и профилактики состояний, связанных с дисбалансом NRF2.

В одном аспекте, изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по изобретению в соответствии с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент. В частности, настоящее изобретение направлено на фармацевтическую композицию для лечения NRF2 регулируемого заболевания или расстройства, где композиция включает соединение в соответствии с формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения респираторных и нереспираторных расстройств, включающих COPD, астму, фиброз, хроническую астму, острую астму, легочное заболевание вследствие воздействия окружающей среды, острую легочную инфекцию, хроническую легочную инфекцию, дефицит $\alpha 1$ антитрипсина, кистозный фиброз, аутоиммунные заболевания, диабетическую нефропатию, хроническое почечное заболевание, сепсис-индуцированное острое почечное поражение, острое почечное поражение (AKI), заболевание или нарушение функции почек, наблюдаемое при трансплантации почки, легочную артериальную гипертензию, атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, репарацию миокарда, ремоделирование сердца, сердечные аритмии, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, диабетическую кардиомиопатию, болезнь Паркинсона (PD), болезнь Альцгеймера (AD), наследственную атаксию Фридрейха (FA), амиотрофический боковой склероз (ALS), рассеянный склероз (MS), воспалительное заболевание кишечника, рак толстой кишки, неоваскулярную (сухую) AMD и неоваскулярную (влажную) AMD, поражение глаз, эндотелиальную корнеальную дистрофию Фукса

(FECD), увеит или другие воспалительные состояния глаз, неалкогольный стеатогепатит (NASH), токсин-индуцированное заболевание печени (например, ацетаминофен-индуцированное заболевание печени), вирусный гепатит, цирроз, псориаз, дерматит/местные эффекты облучения, иммуносупрессию в результате облучения, преэклампсию и высотную болезнь, котор включает введение человеку, нуждающемуся в этом, а соединени формулы (I).

Еще в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) для лечения респираторных и нереспираторных расстройств, включающих COPD, астму, фиброз, хроническую астму и острую астму, легочное заболевание вследствие воздействия окружающей среды, острую легочную инфекцию, хроническую легочную инфекцию, дефицит α1 антитрипсина, кистозный фиброз, аутоиммунные заболевания, диабетическую нефропатию, хроническое почечное заболевание, сепсис-индуцированное острое почечное поражение, острое почечное поражение (AKI), заболевание или нарушение функции почек, наблюдаемое при трансплантации почки, легочную артериальную гипертензию, атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, репарацию миокарда, ремоделирование сердца, сердечные аритмии, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, диабетическую кардиомиопатию, болезнь Паркинсона (PD), болезнь Альцгеймера (AD), наследственную атаксию Фридрейха (FA), амиотрофический боковой склероз (ALS), рассеянный склероз (MS), воспалительное заболевание кишечника, рак толстой кишки, неоваскулярную (сухую) AMD и неоваскулярную (влажную) AMD, поражение глаз, эндотелиальную корнеальную дистрофию Фукса (FECD), увеит или другие воспалительные состояния глаз, неалкогольный стеатогепатит (NASH), токсин-индуцированное заболевание печени (например, ацетаминофен-индуцированное заболевание печени), вирусный гепатит, цирроз, псориаз, дерматит/местные эффекты облучения, иммуносупрессию в результате облучения, преэклампсию и высотную болезнь.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения респираторных и нереспираторных расстройств, включающих COPD, астму, фиброз, хроническую астму и острую астму, легочное заболевание вследствие воздействия окружающей среды, острую легочную инфекцию, хроническую легочную инфекцию, дефицит α1 антитрипсина, кистозный фиброз, аутоиммунные заболевания, диабетическую нефропатию, хроническое почечное заболевание, сепсис-индуцированное острое почечное поражение, острое почечное поражение (AKI), заболевание или нарушение функции почек, наблюдаемое при трансплантации почки, легочную артериальную гипертензию, атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, репарацию миокарда, ремоделирование сердца, сердечные аритмии, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, диабетическую кардиомиопатию, болезнь Паркинсона (PD), болезнь Альцгеймера (AD), наследственную атаксию Фридрейха (FA), амиотрофический боковой склероз (ALS), рассеянный склероз (MS), воспалительное заболевание кишечника, рак толстой кишки, неоваскулярную (сухую) AMD и неоваскулярную (влажную) AMD, поражение глаз, эндотелиальную корнеальную дистрофию Фукса (FECD), увеит или другие воспалительные состояния глаз, неалкогольный стеатогепатит (NASH), токсин-индуцированное заболевание печени (например, ацетаминофен-индуцированное заболевание печени), вирусный гепатит, цирроз, псориаз, дерматит/местные эффекты облучения, иммуносупрессию в результате облучения, преэклампсию и высотную болезнь.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в медицинском лечении.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении респираторных и нереспираторных

расстройств, включающих COPD, астму, фиброз, хроническую астму и острую астму, легочное заболевание вследствие воздействия окружающей среды, острую легочную инфекцию, хроническую легочную инфекцию, дефицит α1 антитрипсина, кистозный фиброз, аутоиммунные заболевания, диабетическую нефропатию, хроническое почечное заболевание, сепсис-индуцированное острое почечное поражение, острое почечное поражение (AKI), заболевание или нарушение функции почек, наблюдаемое при трансплантации почки, легочную артериальную гипертензию, атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, репарацию миокарда, ремоделирование сердца, сердечные аритмии, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, диабетическую кардиомиопатию, болезнь Паркинсона (PD), болезнь Альцгеймера (AD), наследственную атаксию Фридрейха (FA), амиотрофический боковой склероз (ALS), рассеянный склероз (MS), воспалительное заболевание кишечника, рак толстой кишки, неоваскулярную (сухую) AMD и неоваскулярную (влажную) AMD, поражение глаз, эндотелиальную корнеальную дистрофию Фукса (FECD), увеит или другие воспалительные состояния глаз, неалкогольный стеатогепатит (NASH), токсин-индуцированное заболевание печени (например, ацетаминофен-индуцированное заболевание печени), вирусный гепатит, цирроз, псориаз, дерматит/местные эффекты облучения, иммуносупрессию в результате облучения, преэклампсию и высотную болезнь.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) для лечения COPD.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения COPD.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении COPD.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к

способу лечения COPD, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I).

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) для лечения сердечной недостаточности.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения сердечной недостаточности.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения сердечной недостаточности, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I).

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении сердечной недостаточности.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими средствами, которые могут быть полезными для профилактики или лечения аллергического заболевания, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, например, такими как: антигенная иммунотерапия, анти-гистамины, кортикостероиды, (например, флутиказон пропионат, флутиказон фуроат, беклометазон дипропионат, будесонид, циклесонид, мометазон фуроат, триамцинолон, флунисолид), нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), модуляторы лейкотриенов (например, монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст), ингибиторы iNOS, ингибиторы триптазы, ингибиторы IKK2, ингибиторы p38, ингибиторы Syk, ингибиторы протеазы, такие как ингибиторы эластазы, антагонисты интегрина (например, антагонисты интегрина бета-2), агонисты аденозина A2a, ингибиторы медиаторов высвобождения, такие как хромогликат натрия, ингибиторы 5-липоксигеназы (zyflo), антагонисты DP1, антагонисты DP2, ингибиторы PI3K дельта, ингибиторы ITK, ингибиторы LP (лизофосфатидовой кислоты) или ингибиторы FLAP (5-липоксигеназа-активирующего белка) (например, натрий 3-(3-(трет-бутилтио)-1-(4-(6-этоксипиридин-3-ил)бензил)-5-((5-метилпиридин-2-

ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-2,2-диметилпропаноат), бронходилататоры (например, мускариновые антагонисты, бета-2 агонисты), метотрексат и подобные средства; терапия на основе моноклональных антител, например, анти-IgE, анти-TNF, анти-IL-5, анти-IL-6, анти-IL-12, анти-IL-1 и подобные средства; терапевтические средства, действующие на цитокиновые рецепторы например, этанерсепт и подобные средства; антиген-неспецифические иммунотерапии (например, интерферон или другие цитокины/хемокины, модуляторы хемокиновых рецепторов, такие как антагонисты CCR3, CCR4 или CXCR2, другие агонисты или антагонисты цитокинов/хемокинов, агонисты TLR и подобные средства).

Соединения также можно использовать в комбинации со средствами, способствующими трансплантации, включая циклоспорины, такролимус, микофенолят мофетил, преднизон, азатиоприн, сиролимус, даклизумаб, базиликсимаб или ОКТ3.

Их также можно использовать в комбинации со средствами для лечения диабета, такими как: метформин (бигуаниды), меглитиниды, сульфонилмочевины, ингибиторы DPP-4, триазолидиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидазы, миметики амилина, миметики инкретина и инсулин.

Соединения можно использовать в комбинации с антигипертензивными средствами, такими как диуретики, ингибиторы ACE, ARBS, блокаторами кальциевых каналов и бета блокаторами.

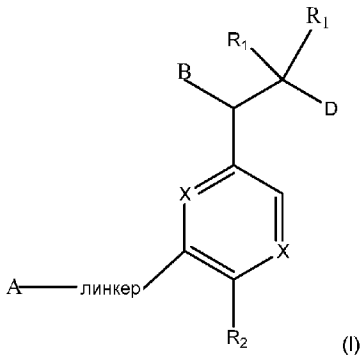
В одном варианте осуществления изобретение направлено на применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного терапевтического вещества. Более конкретно, настоящее изобретение обеспечивает применение соединений, описанных в настоящей заявке, для лечения респираторных и нереспираторных расстройств, в частности, заболевания или расстройства, указанного в настоящей заявке. Соответственно, изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного терапевтического вещества в лечении человека, нуждающегося в этом, имеющего респираторное и нереспираторное расстройство, в частности, заболевание или расстройство,

указанное в настоящей заявке. В частности, изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного терапевтического вещества в лечении COPD. В частности, изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного терапевтического вещества в лечении сердечной недостаточности.

Другие аспекты и преимущества настоящего изобретения описаны более подробно в следующем подробном описании предпочтительных вариантов осуществления.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):



(I)

где:

B представляет собой бензотриазолил, фенил, триазолопиридинил или $-(CH_2)_2$ триазолил, каждый из которых может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из

$-C_{1-3}$алкила, $-O-C_{1-3}$алкила, CN, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-OR_4$ и галогена;

D представляет собой $-C(O)OH$, $-C(O)NHSO_2CH_3$, $-SO_2NHC(O)CH_3$, 5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-2-ил или тетразолил;

R_1 независимо представляет собой водород, C_{1-3}алкил, F, C_{3-6}спироциклоалкил, оксетан, или две R_1 группы вместе с углеродом, с которым они связаны, образуют циклопропильную группу;

R_2 представляет собой водород, метил, CF_3 или галоген;

R_4 представляет собой водород или $-C_{1-3}$алкил;

Линкер представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2-N(-$циклопропил$)-CH_2-$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$ или $-N-(CH_3)-CH_2-$;

A представляет собой тетрагидробензоксазепинил, тетрагидро-

пиридо-оксазепинил, пиперидинил, тетрагидробензазепинил, фенил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, тетрагидропирролопиразинил, имидазопиридинил, пиридил, бензимидазолил, тетрагидробензодиазепинил, пиперидопиримидинил, диоксидотетрагидротиофенил, тетрагидроимидазодиазепинил, пирролидинил, оксазепан или морфолинил;

Все из которых могут быть незамещенным или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из: $-C_{1-3}$алкила, C_{3-6}спироциклоалкила, галогена, CN, $-O-C_{1-3}$алкила, $-CH_2-O-CH_3$ и OH;

И пиперидинил может быть дополнительно независимо замещен пиразолилом, $-CH_2$пиразолилом или оксадиазолилом, каждый из которых может быть дополнительно независимо замещен $-C_{1-3}$алкилом, или, когда A представляет собой пиперидинил, он может быть замещен группой $-SO_2R$, где R представляет собой C_{1-3}алкил, фенил или C_{3-7}циклоалкил;

И оксазепан может быть дополнительно независимо замещен 1 или 2 из $-C_{1-3}$алкила или $-C_{3-7}$циклоалкила;

И морфолинил может быть дополнительно замещен фенилом, который сам может быть независимо замещен C_{1-3} алкилом или $-O-$ C_{1-3} алкилом;

И пирролидинил может быть дополнительно замещен триазолильной группой, которая сама может быть замещена $-C_{1-3}$алкилом;

И имидазолильная, триазолильная, пиразолильная и тетразолильная группы могут быть дополнительно независимо замещены $-CH_2-C_{4-7}$ циклоалкилом, $-CH_2-C_{5-7}$гетероциклоалкилом, $-CH_2-$азабициклогептанилом, $-CH_2-$оксепаном или $-CH_2-$азабициклогексанилом, все из которых, включая $-CH_2-$, могут быть дополнительно замещены независимо 1 или 2 из $-C_{1-3}$ алкила или F; и

X независимо представляет собой CH или N;

или его фармацевтически приемлемую соль.

"Алкил" относится к одновалентной насыщенной углеводородной цепи, содержащей указанное количество углеродных атомов. Например, C_{1-4}алкил относится к алкильной группе, содержащей от 1

лр 4 атомов углерода. Алкильные группы могут быть линейными или разветвленными. Репрезентативные разветвленные алкильные группы имеют одно, два или три ответвления. Алкил включает метил, этил, пропил, (н-пропил и изопропил) и бутил (н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил).

"Циклоалкил" относится к одновалентному насыщенному или ненасыщенному углеводородному кольцу, содержащему указанное количество атомов углерода. Например, C_{3-6}циклоалкил относится к циклоалкильной группе, содержащей от 3 до 6 атомов углерода. Ненасыщенные циклоалкильные группы содержат одну или несколько углерод-углеродных двойных связей в кольце. Циклоалкильные группы не являются ароматическими. Циклоалкил включает циклопропил, циклопропенил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил и циклогексенил.

"C_{5-7} гетероциклоалкил" относится к пирролидину, пиперидину, морфолину, азепану, 1,4-оксазепану, 1,4-тиазепану, 1,4-тиазепан 1-оксиду, 1,4-тиазепан 1,1-диоксиду, тиоморфолину, тиоморфолин 1-оксиду и тиоморфолин 1,1-диоксиду.

При использовании в настоящей заявке, термины 'галоген' и 'гало' включают атом фтора, атом хлора, атом брома и атом иода, и фтор, хлор, бром и иод, соответственно.

"Замещенный" в отношении группы указывает, что один или несколько атомов водорода, присоединенных к атому, являющемуся членом группы, замещены заместителем, выбранным из группы определенных заместителей. Следует понимать, что термин "замещенный" включает вытекающее из смысла условие, что такое замещение будет соответствовать допустимой валентности замещаемого атома и заместителя, и что замещение приведет к стабильному соединению (то есть, соединению, которое не претерпевает спонтанную трансформацию, такую как перегруппировка, циклизация или элиминация, и которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси). Когда указано, что группа может содержать один или несколько заместителей, один или несколько (в зависимости от конкретного случая) атомов-членов в группе могут быть замещены. Кроме того,

один атом в группе может быть замещен более чем одним заместителем, при условии, что такое замещение осуществляется в соответствии с допустимой валентностью атома. Подходящие заместители определены в настоящей заявке для каждой замещенной или необязательно замещенной группы.

Термин "независимо" означает, что, если более одного заместителя выбраны из числа возможных заместителей, то эти заместители могут быть одинаковыми или отличными друг от друга. Другими словами, каждый заместитель отдельно выбран из всей группы указанных возможных заместителей.

Настоящее изобретение также включает различные изомеры соединений формулы (I) и их смеси. "Изомер" относится к соединениям, которые имеют одинаковую композицию и молекулярную массу, но отличаются физическими и/или химическими свойствами. Структурное различие может быть в строении (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Соединения в соответствии с формулой (I) содержат один или несколько центров асимметрии, также называемых хиральными центрами, и могут поэтому существовать в виде индивидуальных энантиомеров, диастереомеров или других стереоизомерных форм или в виде их смесей. Все такие изомерные формы включены в настоящее изобретение, включая их смеси.

Хиральные центры могут также присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Когда стереохимия хирального центра, присутствующего в формуле (I) или в любой химической структуре, проиллюстрированной в настоящей заявке, не определена, тогда такая структура предназначена для охвата любого стереоизомера и всех их смесей. Таким образом, соединения в соответствии с формулой (I), содержащие один или несколько хиральных центров, можно использовать в виде рацемических смесей, энантиомерно обогащенных смесей или в виде энантиомерно чистых индивидуальных стереоизомеров.

Индивидуальные стереоизомеры соединения в соответствии с формулой (I), которые содержат один или несколько центров асимметрии, можно разделить способами, известными специалистам в

данной области. Например, такое разделение можно осуществить (1) путем образования диастереоизомерных солей, комплексов или других производных; (2) путем селективного взаимодействия со стереоизомер-специфичным реагентом, например, путем ферментативного окисления или восстановления; или (3) при помощи газожидкостной или жидкостной хроматографии в хиральной среде, например, на хиральном носителе, таком как диоксид кремния со связанным хиральным лигандом, или в присутствии хирального растворителя. Специалисту в данной области будет понятно, что, когда желаемый стереоизомер преобразуют в другое химическое соединение с использованием одной из описанных выше процедур разделения, требуется еще одна стадия для выделения желаемой формы. Альтернативно, специфические стереоизомеры можно синтезировать путем асимметричного синтеза с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей или при помощи преобразования одного энантиомера в другой путем асимметричной трансформации.

Как используется в настоящей заявке, термин "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, веществам, композициям и лекарственным формам, которые, в рамках взвешенной медицинской оценки, являются подходящими для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения или других проблем или осложнений, соизмеримо с разумным соотношением польза/риск.

Специалисту в данной области будет понятно, что можно получить фармацевтически приемлемые соли соединений в соответствии с формулой (I). Эти фармацевтически приемлемые соли можно получить *in situ* в процессе окончательного выделения и очистки соединения или путем индивидуальной обработки очищенного соединения в форме его свободной кислоты или свободного основания соответствующим основанием или кислотой, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с формулой (I) могут содержать кислотную функциональную группу и поэтому способны к образованию

фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей при обработке подходящим основанием. Примеры таких оснований включают a) гидроксиды, карбонаты и бикарбонаты натрия, калия, лития, кальция, магния, алюминия и цинка; и b) первичные, вторичные и третичные амины, включая алифатические амины, ароматические амины, алифатические диамины и гидроксиалкиламины, такие как метиламин, этиламин, 2-гидроксиэтиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтаноламин и циклогексиламин.

В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с формулой (I) могут содержать основную функциональную группу и поэтому способны к образованию фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей при обработке подходящей кислотой. Подходящие кислоты включают фармацевтически приемлемые неорганические кислоты и органические кислоты. Типичные фармацевтически приемлемые кислоты включают хлористый водород, бромистый водород, азотную кислоту, серную кислоту, сульфоновую кислоту, фосфорную кислоту, уксусную кислоту, гидроксиуксусную кислоту, фенилуксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, малеиновую кислоту, акриловую кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, дубильную кислоту, муравьиную кислоту, стеариновую кислоту, молочную кислоту, аскорбиновую кислоту, метилсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, олеиновую кислоту, лауриновую кислоту и подобные.

Как используется в настоящей заявке, термин "соединение формулы (I)" или "указанное соединение формулы (I)" относится к одному или нескольким соединениям в соответствии с формулой (I). Соединение формулы (I) может существовать в твердой или жидкой форме. В твердом состоянии оно может существовать в кристаллической или некристаллической форме или в виде их смеси. Специалисту в данной области будет понятно, что фармацевтически приемлемые сольваты могут быть образованы из кристаллических

соединений, из кристаллических соединений, в которых молекулы растворителя включены в кристаллическую решетку в процессе кристаллизации. Сольваты могут включать неводные растворители, такие как, но не ограничиваясь этим, этанол, изопропанол, DMSO, уксусная кислота, этаноламин или этилацетат, или они могут включать воду в качестве растворителя, который включен в кристаллическую решетку. Сольваты, в которых вода является растворителем, включенным в кристаллическую решетку, обычно называют "гидратами". Гидраты включают стехиометрические гидраты, а также композиции, содержащие различные количества воды. Настоящее изобретение включает все такие сольваты.

Специалисту в данной области также будет поняно, что некоторые соединения по настоящему изобретению, которые существуют в кристаллической форме, включая их различные сольваты, могут демонстрировать полиморфизм (т.е. способность существования в различных кристаллических структурах). Эти различные кристаллические формы обычно известны как "полиморфы". Настоящее изобретение включает все такие полиморфы. Полиморфы имеют один и тот же химический состав, но различаются по упаковке, геометрическому расположению и другим описательным свойствам кристаллического твердого состояния. Следовательно, полиморфы могут иметь различные физические свойства, такие как форма, плотность, твердость, деформируемость, стабильность и свойства растворения. Полиморфы обычно имеют различные точки плавления, ИК-спектры и рентгеновские порошковые дифрактограммы, которые можно использовать для идентификации. Специалисту в данной области будет понятно, что можно получить различные полиморфы, например, путем изменения или регулирования условий реакции или реагентов, используемых при получении соединения. Например, изменения температуры, давления или растворителя могут привести к получению полиморфов. Кроме того, один полиморф может спонтанно превращаться в другой полиморф в определенных условиях.

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченные соединения, которые идентичны описанным в формуле (I) и в следующих, если не учитывать то, что один или несколько атомов

замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, йода и хлора, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I и ^{125}I.

Соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, которые содержат вышеуказанные изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Изотопно-меченные соединения настоящего изобретения, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^{3}H, ^{14}C, являются полезными в анализах распределения лекарственных средств и/или субстратов. Тритиевые, то есть ^{3}H, и углерод-14, то есть ^{14}C, изотопы особенно предпочтительны по причине легкости их получения и детекции. ^{11}C и ^{18}F изотопы особенно полезны в ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии), и ^{125}I изотопы особенно полезны в ОФЭКТ (однофотонной эмиссионной компьютерной томографии), все полезны в томографии головного мозга. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть ^{2}H, может давать определенные терапевтические преимущества, как результат большей метаболической стабильности, например, увеличение периода полураспада *in vivo* или снижение дозировки, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых случаях. Изотопно-меченные соединения формулы (I) и следующих по настоящему изобретению могут быть получены, как правило, путем осуществления процедур, описанных в схемах и/или в примерах ниже, путем использования легко доступного изотопно-меченного реагента вместо не меченного изотопом реагента.

Репрезентативные варианты осуществления

В одном варианте осуществления:

B представляет собой бензотриазолил, фенил, триазолопиридинил или $-(CH_2)_2$ триазолил, каждый из которых может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями,

независимо выбранными из -C $_{1-3}$алкила, -O-C_{1-3}алкила, CN, -$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-OR_4 и галогена;

D представляет собой -C(O)OH, -C(O)$NHSO_2CH_3$, -SO_2NHC(O)CH_3, 5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-2-ил или тетразолил;

R_1 независимо представляет собой водород, C_{1-3}алкил, F, C_{3-6}спироциклоалкил, оксетан, или две R_1 группы вместе с углеродом, с которым они связаны, образуют циклопропильную группу;

R_2 представляет собой водород, метил, CF_3 или галоген;

R_4 представляет собой водород или -C_{1-3}алкил;

Линкер представляет собой -CH_2-, -CH_2-N(-циклопропил)-CH_2-, -CH_2-N(CH_3)-CH_2- или -N-(CH_3)-CH_2-;

A представляет собой тетрагидробензоксазепинил, тетрагидро-пиридо-оксазепинил, пиперидинил, тетрагидробензазепинил, фенил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, тетрагидропирролопиразинил, имидазопиридинил, пиридил, бензимидазолил, тетрагидробензодиазепинил, пиперидопиримидинил, диоксидотетрагидротиофенил, тетрагидроимидазодиазепинил, пирролидинил, оксазепан или морфолинил;

Все из которых могут быть незамещенным или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из: -C_{1-3}алкила, C_{3-6}спироциклоалкила, галогена, CN, -O-C_{1-3}алкила, -CH_2-O-CH_3 и OH;

И пиперидинил может быть дополнительно независимо замещен пиразолилом, -CH_2пиразолилом или оксадиазолилом, каждый из которых может быть дополнительно независимо замещен -C_{1-3}алкилом, или, когда A представляет собой пиперидинил, он может быть замещен группой -SO_2R, где R представляет собой -C_{1-3}алкил, фенил или C_{3-7}циклоалкил;

И оксазепан может быть дополнительно независимо замещен 1 или 2 из -C_{1-3}алкила или -C_{3-7}циклоалкила;

И морфолинил может быть дополнительно замещен фенилом, который сам может быть независимо замещен -C_{1-3}алкилом или -O-C_{1-3}алкилом;

И пирролидинил может быть дополнительно замещен триазолильной группой, которая сама может быть замещена -C_{1-3}алкилом;

И имидазолильная, триазолильная, пиразолильная и

тетразолильная группы могут быть дополнительно независимо замещены $-CH_2-C_{4-7}$ циклоалкилом, $-CH_2-C_{5-7}$гетероциклоалкилом, $-CH_2-$азабициклогептанилом, $-CH_2-$оксепаном или $-CH_2-$азабициклогексанилом, все из которых, включая $-CH_2-$, могут быть дополнительно замещены независимо 1 или 2 из $-C_{1-3}$ алкила или F; и

X независимо представляет собой CH или N;

или фармацевтически приемлемая соль такого соединения.

В другом варианте осуществления:

B представляет собой бензотриазолил или $-(CH_2)_2$ триазолил, каждый из которых может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из: C_{1-3}алкила и галогена;

D представляет собой $-C(O)OH$, $-C(O)NHSO_2CH_3$ или тетразолил;

R_1 независимо представляет собой водород или метил, или две R_1 группы вместе с углеродом, с которым они связаны, образуют циклопропильную группу;

R_2 представляет собой метил или галоген;

Линкер представляет собой $-CH_2-$;

A представляет собой тетрагидробензоксазепинил, тетрагидро-пиридо-оксазепинил, пиперидинил, тетрагидробензазепинил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил или тетрагидробензодиазепинил;

Все из которых могут быть незамещенным или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-3}$ алкила, галогена, CN или $-OC_{1-3}$алкила;

И пиперидинил может быть дополнительно замещен пиразолилом или оксадиазолилом, каждый из которых может быть дополнительно замещен $-C_{1-3}$алкилом, или, когда A представляет собой пиперидинил, он может быть замещен группой $-SO_2R$, где R представляет собой $-C_{1-3}$алкил, фенил или C_{3-7}циклоалкил;

И имидазолильная, триазолильная, пиразолильная и тетразолильная группы могут быть дополнительно независимо замещены $-CH_2-C_{4-7}$ циклоалкилом, $-CH_2-$оксепаном или $-CH_2-C_{5-7}$; и

X независимо представляет собой CH или N;

или фармацевтически приемлемая соль такого соединения.

Еще в одном варианте осуществления:

B представляет собой бензотриазолил или $-(CH_2)_2$ триазолил, каждый из которых может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из-C_{1-3}алкила и галогена;

D представляет собой -C(O)OH;

R_1 независимо представляет собой водород или метил, или две R_1 группы вместе с углеродом, с которым они связаны, образуют циклопропильную группу;

R_2 представляет собой метил или галоген;

Линкер представляет собой $-CH_2-$;

A представляет собой тетрагидробензоксазепинил, тетрагидро-пиридо-оксазепинил, пиперидинил, тетрагидробензазепинил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил или тетрагидробензодиазепинил;

Все из которых могут быть незамещенным или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-3}$ алкила, галогена, CN или $-OC_{1-3}$алкила;

И пиперидинил может быть дополнительно замещен пиразолилом или оксадиазолилом, каждый из которых может быть дополнительно замещен $-C_{1-3}$алкилом, или, когда A представляет собой пиперидинил, он может быть замещен группой $-SO_2R$, где R представляет собой $-C_{1-3}$алкил, фенил или C_{3-7}циклоалкил;

И имидазолильная, триазолильная, пиразолильная и тетразолильная группы могут быть дополнительно независимо замещены $-CH_2-C_{4-7}$ циклоалкилом, $-CH_2-$оксепаном или$-CH_2-C_{5-7}$; и

X представляет собой CH;

или фармацевтически приемлемая соль такого соединения.

В другом варианте осуществления:

B представляет собой бензотриазолил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-3}$алкила и галогена;

D представляет собой -C(O)OH;

R_1 независимо представляет собой водород или C_{1-3}алкил;

R_2 представляет собой метил или хлор;

Линкер представляет собой $-CH_2-$;

A представляет собой тетрагидробензоксазепинил, тетрагидро-пиридо-оксазепинил, пиперидинил, тетрагидробензазепинил,

пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил или тетрагидробензодиазепинил;

Все из которых могут быть незамещенным или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-3}$ алкила, галогена, CN или $-OC_{1-3}$алкила;

И пиперидинил может быть дополнительно замещен пиразолилом или оксадиазолилом, каждый из которых может быть дополнительно замещен $-C_{1-3}$алкилом, или, когда A представляет собой пиперидинил, он может быть замещен группой $-SO_2R$, где R представляет собой $-C_{1-3}$алкил, фенил или C_{3-7}циклоалкил;

И имидазолильная, триазолильная, пиразолильная и тетразолильная группы могут быть дополнительно независимо замещены $-CH_2-C_{4-7}$ циклоалкилом, $-CH_2$-оксепаном или $-CH_2-C_{5-7}$; и

X представляет собой CH;

или фармацевтически приемлемая соль такого соединения.

Еще в одном варианте осуществления:

B представляет собой триазолопиридинил, который может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые представляют собой $-C_{1-3}$алкил;

D представляет собой -C(O)OH;

R_1 независимо представляет собой водород или C_{1-3}алкил;

R_2 представляет собой метил или хлор;

Линкер представляет собой $-CH_2-$;

A представляет собой тетрагидробензоксазепинил, который может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые представляют собой $-C_{1-3}$алкил; и

X представляет собой CH;

или фармацевтически приемлемая соль такого соединения.

Еще в одном варианте осуществления:

B представляет собой $-(CH_2)_2$ триазолил, который может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые представляют собой $-C_{1-3}$алкил;

D представляет собой -C(O)OH;

R_1 независимо представляет собой водород или метил;

R_2 представляет собой метил или галоген;

Линкер представляет собой $-CH_2-$;

A представляет собой тетрагидробензоксазепинил или имидазолил;

Каждый из которых может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые представляют собой -C_{1-3} алкил;

И имидазолил может быть дополнительно замещен -CH_2-C_{4-7} циклоалкилом; и

X представляет собой CH;

или фармацевтически приемлемая соль такого соединения.

Еще в одном варианте осуществления:

B представляет собой бензотриазолил, который может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из -C_{1-3}алкила и галогена;

D представляет собой -C(O)OH;

R_1 независимо представляет собой водород или C_{1-3}алкил;

R_2 представляет собой метил или хлор;

Линкер представляет собой -CH_2-;

A представляет собой тетрагидробензоксазепинил, имидазолил или пиперидинил;

Все из которых могут быть незамещенным или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из -C_{1-3}алкила, галогена и OH;

И пиперидинил может быть дополнительно замещен пиразолилом и -CH_2пиразолилом;

И имидазолил может быть дополнительно необязательно замещен -CH_2-C_{4-7} циклоалкилом, -CH_2-C_{5-7}гетероциклоалкилом, каждый из которых, включая -CH_2-, может быть дополнительно замещен 1 или 2 из -C_{1-3} алкила; и

X представляет собой CH;

или фармацевтически приемлемая соль такого соединения.

Должно быть понятно, что настоящее изобретение охватывает все комбинации конкретных групп, описанных выше.

Конкретные примеры соединений по настоящему изобретению включают следующие:

3-(3-((2,3-Дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

Этил 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)фенил)пропаноат, соль трифторуксусной кислоты;

5-(1-Этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пентановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

(3S)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-метокси-4-метил-4,5-дигидро-1Н-бензо[c]азепин-2(3Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

Аммоний 3-(3-((3-(1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат;

Аммоний 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-(5-изопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат;

Аммоний 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-изопропил-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат;

Аммоний 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат;

Аммоний 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8Н)-ил)метил)-4-

метилфенил)пропаноат;

Аммоний 3-(3-((7-циано-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат;

Аммоний 3-(3-(((2-бромбензил)(метил)амино)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат;

Аммоний 3-(3-(((4-бромбензил)(метил)амино)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат

Аммоний 3-(3-(((3-бромбензил)(метил)амино)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-метил-2-(п-толил)морфолино)метил)фенил)пропаноат, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1-этил-3,4-дигидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((циклопропил(4-метоксибензил)амино)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((3-(4-метоксифенил)морфолино)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль

муравьиной кислоты;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота;

(S)-3-(3-(((R)-8-Хлор-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

(S)-Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((9-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота;

3-(3-((6,7-Дигидро-5H-имидазо[1,5-a][1,4]диазепин-8(9H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат, натриевая соль;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты ;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-6-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-7-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной

кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-8-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

(2R,3S)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

(2S,3R)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота;

(2R,3R)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота;

(2S,3S)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота;

(2R,3S)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота;

(3R)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-7-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

(R)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((2,3-Дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

3-(3-((2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3,7-Диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3,7-Диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин-6-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

(S)-3-(1-Этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль 0,5 муравьиной кислоты;

(S)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

(S)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, гидрохлорид;

(S)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-

4-метилфенил)пропановая кислота;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, 0,7 соль муравьиной кислоты;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, натриевая соль;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((8-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, натриевая соль;

(R)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, 1,5 соль муравьиной кислоты;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((8-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

(S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

(R)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, гидрохлорид;

(S)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат, натриевая соль;

(R)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат, натриевая соль;

(3R)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

(S)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-пропил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-изопропил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-(метоксиметил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-8-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

Аммоний 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-

ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат;

Аммоний 3-(3-(((R)-7-хлор-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-7-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

Аммоний 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-7-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат;

3-(3-((8-Бром-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-6-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-8-метокси-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

Аммоний 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-8-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-7-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

3-(3-((6-Хлор-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-

4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

3-(3-(((S)-8-бром-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((R)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-фтор-3-(((S)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

3-(1-Этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((S)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((S)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(4-Хлор-3-((2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

(3S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота;

Аммоний (2S,3R)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноат;

(3R)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота;

Аммоний 3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат;

3-(3-((4,5-Дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

Аммоний 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4,4-диметил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4-этил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4-этил-8-фтор-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,8-триметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

(S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

(R)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1-этил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

(2R)-4-(5-(1-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-

2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-2-метилбензил)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, литиевая соль;

3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(2,4-дифторфенил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановая кислота;

(S)-3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат, натриевая соль;

(S)-3-(3-((2-(Азепан-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат, натриевая соль;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат, натриевая соль;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропаноат, натриевая соль;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропаноат, натриевая соль;

(R)-3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-

метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат, натриевая соль;

3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

3-(3-((1-(Циклогексилметил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота;

3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота;

3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилциклогексил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

Аммоний 3-(3-((2-(1-циклогексилэтил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат;

3-(3-((1-(Циклогексилметил)-1Н-тетразол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, гидрохлоридная соль;

3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота;

3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенил)пропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота;

3-(3-((4-(Циклогексилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

3-(3-((3-(Циклогексилметил)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-

ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

3-(3-((2-((1,4-Оксазепан-4-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((2-(Азепан-1-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(морфолинометил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(((R)-2-метилморфолино)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((2-(Азепан-1-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((2-(Циклопентилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-

ил)пропановая кислота;

3-(3-((2-((4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

(S)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота;

3-(3-((2-(Азепан-1-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, 0,3 соль муравьиной кислоты;

(3R)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-(пирролидин-1-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3-((2-(циклогексилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3-((2-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3-((2-(8-Азабицикло[3.2.1]октан-8-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-(3-((3-(1Н-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота (изомер 1);

(3R)-3-(3-((3-(1Н-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-

ил)пропановая кислота (изомер 2);

(3S)-3-(3-((3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота (изомер 1);

3-(3-((3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-хлорфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(4-хлор-3-((3-гидроксипиперидин-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

3-(3-((3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-хлорфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((6,7-Дигидро-5H-имидазо[1,5-a][1,4]диазепин-8(9H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, натриевая соль;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль 0,5 муравьиной кислоты;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((8-метокси-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((8-метокси-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-

ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль 0,5 муравьиной кислоты;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль 0,5 муравьиной кислоты;

rel-(R)-3-(3-((7-Циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

rel-(S)-3-(3-((7-Циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

rel-(R)-3-(3-((8-Циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

rel-(S)-3-(3-((8-Циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,7-триметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,7-триметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((9-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((9-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,8-триметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,8-триметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота;

rel-(R)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

rel-(S)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

(S)-3-(3-(((S)-3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

(S)-3-(3-(((R)-3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((3-(фенилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота;

3-(3-((3-(Циклогексилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-N-(метилсульфонил)пропанамид;

(S)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

(R)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота;

(2R,3S)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-

1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота;

(2R,3S)-3-(1-Этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота;

(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота, натриевая соль;

(2R,3S)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота;

(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота;

(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

(2S,3R)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноат, натриевая соль;

(2S,3R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота, соль 0,1 муравьиной кислоты;

(2S,3R)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота;

(2S,3R)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота, соль 2 трифторуксусной кислоты;

(2S,3R)-3-(1-Этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-

ил)метил)фенил)пропановая кислота;

(2R,3S)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота;

(2R,3S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота, 0,2 соль муравьиной кислоты;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, 0,5 этанол;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-N-(метилсульфонил)пропанамид, соль трифторуксусной кислоты;

rel-(R)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота [энантиомер A (первый элюируемый из SFC)];

rel-(R)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота, соль 2 трифторуксусной кислоты;

(2R,3S)-3-(7-Хлор-1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота;

(2R,3S)-3-(1-Этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота;

1-((1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(3-((2,2-

диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)метил)циклопропанкарбоновая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(5-((2-(Циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

(3S)-3-(3-((3-((1H-Пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, трифторацетат;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, трифторацетат;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота, соль 3,2 трифторуксусной кислоты;

3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-

4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентановая кислота;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-6-фтор-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота;

3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентановая кислота;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановая кислота, соль 0,20 муравьиной кислоты;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентановая кислота, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентановая кислота;

Бензил 3-(4-хлор-3-((2-(циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноат;

3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентановая кислота;

3-(4-Хлор-3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пентановая кислота;

3-(4-Хлор-3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-N-(метилсульфонил)пентанамид;

(S)-3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

(S)-3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

(R)-3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

(S)-3-(1-Этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота;

(3S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота;

rel-(S)-3-(3-((1-(циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

rel-(R)-3-(3-((1-(циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

3-(3-((3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклопропан]-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

3-(3-((3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклобутан]-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(оксепан-4-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота;

3-(3-((7-Циклопропил-2-этил-1,4-оксазепан-4-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота;

3-(3-((2-((4-Этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота;

3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота;

5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота;

5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота;

5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат;

(S)-((Дифеноксифосфорил)окси)метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат;

3-((S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-

ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноил)тиазолидин-2-он, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат;

(S)-этил 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2.3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропионат;

(S)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

(S)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-фторфенил)пропановая кислота;

rel-(R)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-фторфенил)-пропановая кислота (изомер 1);

rel-(R)-3-(4-хлор-3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота (изомер 1);

(S)-3-(4-хлор-3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота; и

(S)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота;

или их фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (I), которое представляет собой (S)-этил 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2.3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (I), которое представляет собой:

(S)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-

ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

(S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-фторфенил)пропановую кислоту;

rel-(R)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-фторфенил)-пропановую кислоту (изомер 1);

rel-(R)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-фторфенил)-пропановую кислоту (изомер 1);

rel-(R)-3-(4-хлор-3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту (изомер 1);

(S)-3-(4-хлор-3-((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту; и

(S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту,

или его фармацевтически приемлемую соль.

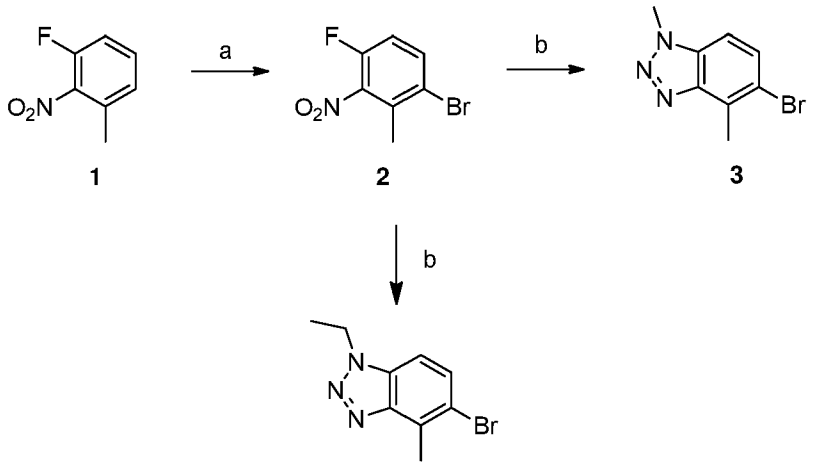
Получение соединений

Специалисту в данной области будет понятно, что, если описанный в настоящей заявке заместитель не совместим с описанными в настоящей заявке способами синтеза, то заместитель может быть защищен подходящей защитной группой, которая устойчива к условиям реакции. Защитную группу можно удалить в подходящей точке в реакционной последовательности для получения желаемого промежуточного или целевого соединения. Специалистам в данной области хорошо известны подходящие защитные группы и способы введения защиты и снятия защиты различных заместителей с использованием таких подходящих защитных групп, примеры которых можно найти в T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). В некоторых случаях заместитель может быть специально выбран, чтобы быть реакционноспособным в используемых условиях реакции. В этих обстоятельствах условия реакции превращают выбранный

заместитель в другой заместитель, который либо полезен в качестве промежуточного соединения, либо является желательным заместителем в целевом соединении.

Синтез соединений общей формулы (I) и их фармацевтически приемлемых производных и солей можно осуществить, как указано ниже в Схемах 1-30. В следующем описании группы являются такими, как определено выше для соединений формулы (I), если не указано иное. Аббревиатуры имеют значения, указанные в разделе Примеры. Исходные вещества являются коммерчески доступными или получены из коммерчески доступных исходных веществ с использованием способов, известных специалистам в данной области.

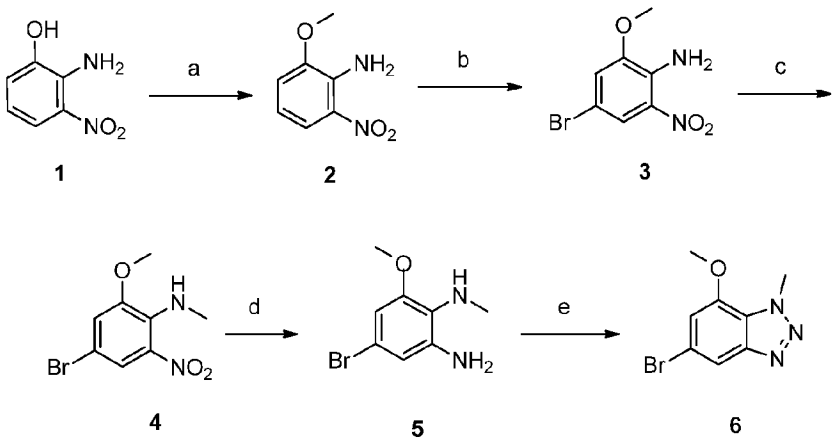
Схема 1



Условия: a) NBS, TFA, H_2SO_4; b) i) $MeNH_2$ (или) $EtNH_2$ ТГФ; ii) Zn, HOAc; iii) $NaNO_2$, H_2SO_4

Схема **1** показывает общую схему для получения 5-бром-4-метил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола. Исходя из коммерчески доступного 1-фтор-3-метил-2-нитробензола, бромирование при помощи NBS обеспечивает промежуточное соединение **2**. Замещение фторида с использованием подходящего амина, с последующим восстановлением нитро группы до анилина при помощи металлического цинка и диазотированием и циклизацией, обеспечивает требуемый триазол **3**. Завершение получения полностью подготовленного аналога можно осуществить аналогично тому, как показано на схеме **23**.

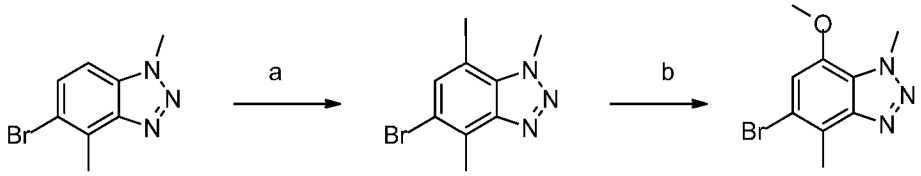
Схема 2



Условия: a) K_2CO_3, MeI, DMF; b) Br_2, уксусная кислота; c) NaH, MeI, DMF; d) Цинк, уксусная кислота; e) $NaNO_2$, H_2SO_4

Схема **2** показывает общую схему для получения 5-бром-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола. Исходя из коммерчески доступного 2-амино-3-нитрофенола, метилирование фенола с использованием K_2CO_3 и MeI (стадия a) обеспечивает промежуточное соединение **2**, которое может быть бромировано при помощи NBS (стадия c). Метилирование анилина (стадия d), с последующим восстановлением нитро группы (стадия d) и диазотированием и циклизацией (стадия e), обеспечивают требуемый триазол **5**. Завершение получения полностью подготовленного аналога можно осуществить аналогично тому, как показано на схеме **23**.

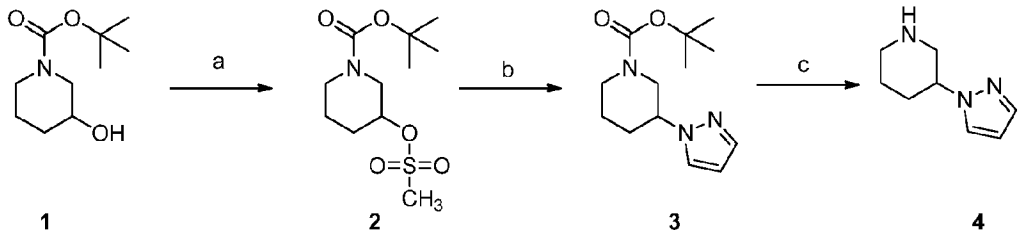
Схема 3



Условия: a) $NaIO_4/H_2SO_4$, I_2, Ac_2O/AcOH; b) CuI, Cs_2CO_3, MeOH;

Схема **3** показывает общую схему для получения 5-бром-7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола. Этот двухстадийный способ начинают с иодирования 5-бром-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола по C7. Медь-опосредованное замещение иодида метанолом обеспечивает желаемое вещество. Завершение получения полностью подготовленного аналога можно осуществить аналогично тому, как показано на схеме **23**.

Схема 4

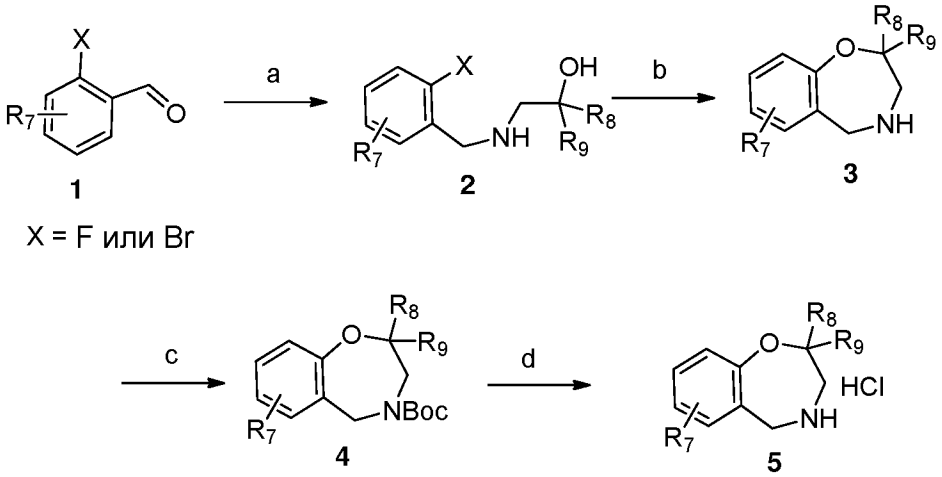


Условия: a) MsCl, TEA, DCM; b) Пиразол, NaH, DMF; c) HCl (4 M в диоксане), DCM

Схема **4** представляет общую схему для получения 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидина, используемого в изобретении. На этой схеме трет-бутил 3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Исходя из коммерчески доступного трет-бутил 3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата, мезилирование метансульфонилхлоридом в присутствии триэтиламина в DCM обеспечивало мезилат **2**. Замещение мезилата пиразолом и NaH в DMF давало промежуточное соединение **3**. Удаление Boc группы при помощи HCl (4 M в диоксане) в DCM давало требуемый пиперидин **4**.

Схема 5



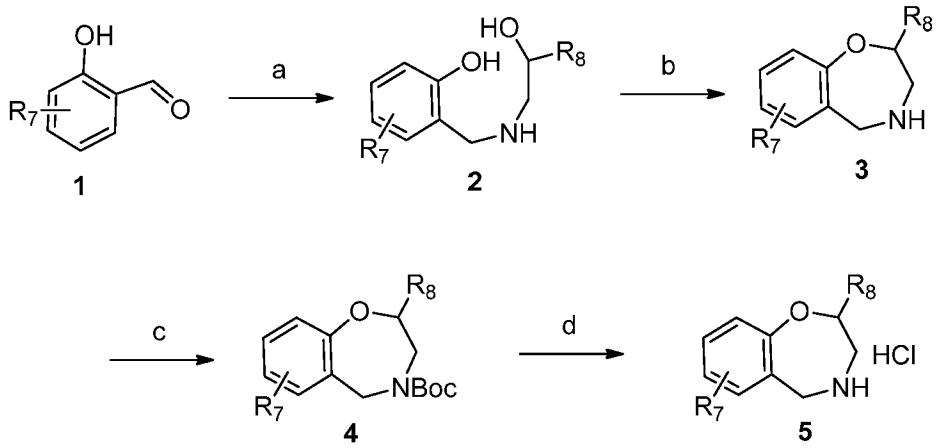
Условия: a) $H_2NCH_2C(R_8)(R_9)OH$, $NaBH_4$, NaOH, MeOH; b) Cs_2CO_3, CuI, IPA; или KO_tBu, DMSO; c) Boc ангидрид, Et_3N, ТГФ; d) HCl, диоксан

Схема **5** представляет общую схему для получения 2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепинов и 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепинов, используемых в

изобретении. На схеме 5, R_7 представляет собой $-C_{1-3}$ алкил, галоген, CN, $-OC_{1-3}$алкил, $-CH_2-O-CH_3$ или OH; R_8 и R_9 представляют собой водород, C_{1-3}алкил или C_{3-6}спироциклоалкил. Замещенный 2-бромбензальдегид или замещенный 2-фторбензальдегид, показанный как исходное вещество, являются коммерчески доступными. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Восстановительное аминирование исходного альдегида подходящим аминоспиртом, с последующим замещением бромида или фтора, обеспечивает требуемое промежуточное соединение **3**. Это соединение затем защищали в виде Boc карбамата для облегчения очистки. Специалистам должно быть понятно, что можно использовать альтернативные защитные группы. Удаление защиты дает требуемый амин **5**.

Схема 6

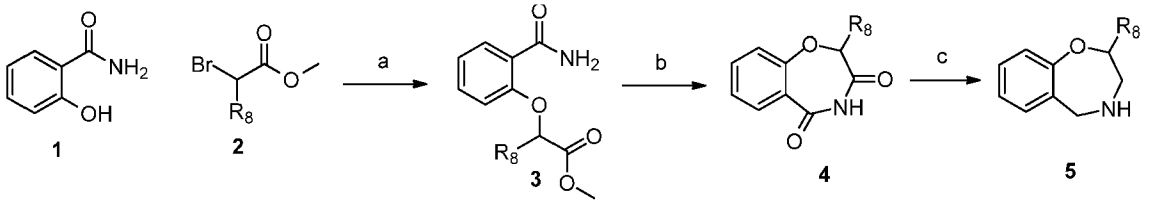


Условия: a) $H_2NCH_2CH(R_8)OH$, $NaBH_4$, NaOH, MeOH; b) PPh_3, DEAD, ТГФ; c) Boc ангидрид, Et_3N, ТГФ; d) HCl, диоксан

Схема **6** представляет общую схему для получения (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепинов и 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепинов, используемых в изобретении. На схеме 6, R_7 и R_8 имеют значения, определенные выше. Замещенный 2-гидроксибензальдегид, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Восстановительное аминирование альдегида подходящим аминоспиртом, с последующей реакцией Мицунобу, обеспечивает требуемое промежуточное соединение **3**. Это соединение затем защищали в виде Boc карбамата для облегчения очистки. Специалистам должно быть понятно, что можно использовать альтернативные защитные группы. Удаление защиты дает требуемый амин **5**.

Схема 7

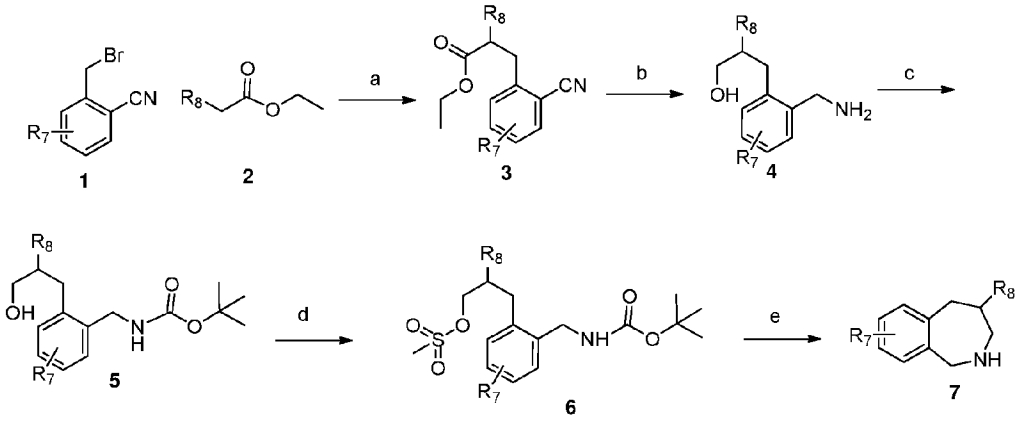


Условия: a) K_2CO_3, ТГФ; b) NaOMe, DMF; c) LAH, ТГФ

Схема **7** представляет общую схему для получения замещенных тетрагидробензо[f][1,4]оксазепинов, используемых в изобретении. На схеме 7, R_8 имеет значение, определенное выше. На этой схеме 2-гидроксибензамид, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Взаимодействие 2-гидроксибензамида с подходящим бромацетатом дает промежуточное соединение **3**. Циклизация в щелочных условиях, с последующим восстановлением полученного имида при помощи LAH, дает требуемый амин **5**.

Схема 8



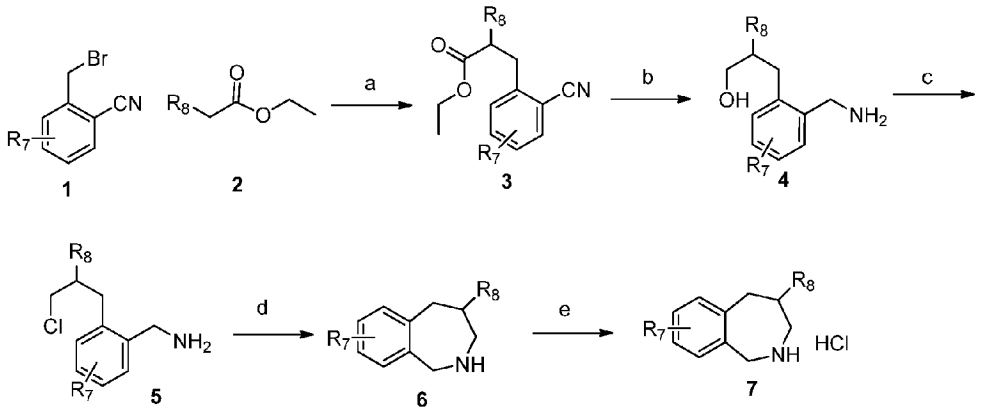
Условия: a) LDA, ТГФ; b) LAH, ТГФ; c) Boc ангидрид, DCM; d)

$MeSO_2Cl$, Et_3N, DCM; (e) Cs_2CO_3, CuI, IPA

Схема **8** представляет общую схему для получения 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепинов, используемых в изобретении. На схеме 8, R_7 и R_8 имеют значения, определенные выше. Замещенный 2-(бромметил)бензонитрил, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Взаимодействие исходного 2-(бромметил)бензонитрила с енолятом, образованным из подходящего сложного эфира **2**, дает нитрил **3**. Восстановление нитрильной и сложноэфирной функциональных групп при помощи LAH, с последующей защитой группы амина и преобразованием спирта в мезилатную удаляемую группу, дает промежуточное соединение **6**. Завершение получения желаемого **7** осуществляют путем циклизации в щелочных условиях с использованием CuI.

Схема 9

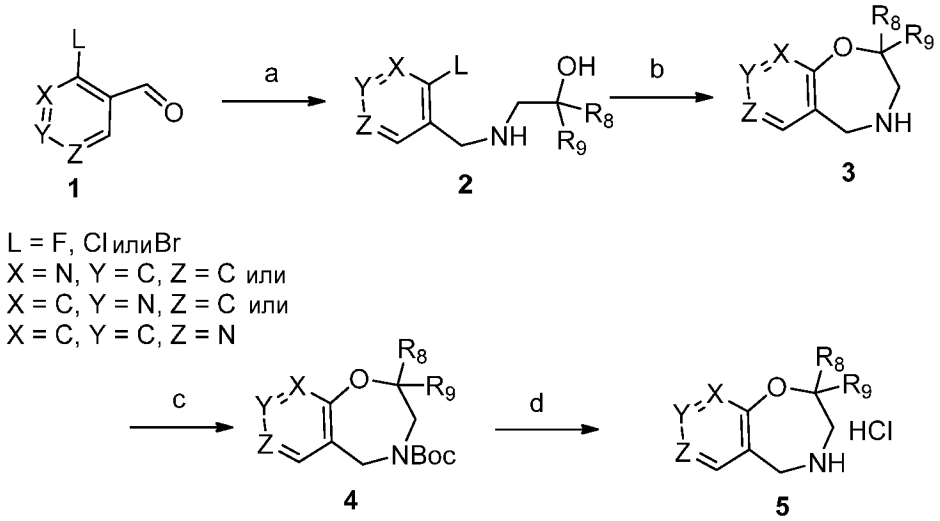


Условия: a) LDA, ТГФ; b) LAH, ТГФ; c) $SOCl_2$, DCE; d) DIPEA, CH_3CN; (e) (i) $(Boc)_2O$, TEA, DCM; (ii) HCl в диоксане, ТГФ

Схема **9** представляет общую схему для получения 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепинов, используемых в изобретении. На схеме 9, R_7 и R_8 имеют значения, определенные выше. Замещенный 2-(бромметил)бензонитрил, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Взаимодействие исходного 2-(бромметил)бензонитрила с енолятом, образованным из подходящего сложного эфира **2**, дает нитрил **3**. Восстановление нитрильной и сложноэфирной функциональных групп при помощи LAH. Спирт затем преобразовывают в промежуточное соединение **5** при помощи тионилхлорида. Замещение хлорида обеспечивает промежуточное соединение **6**. Его затем защищают Boc группой с последующим удалением защиты с получением желаемого соединения **7** в виде гидрохлоридной соли.

Схема 10



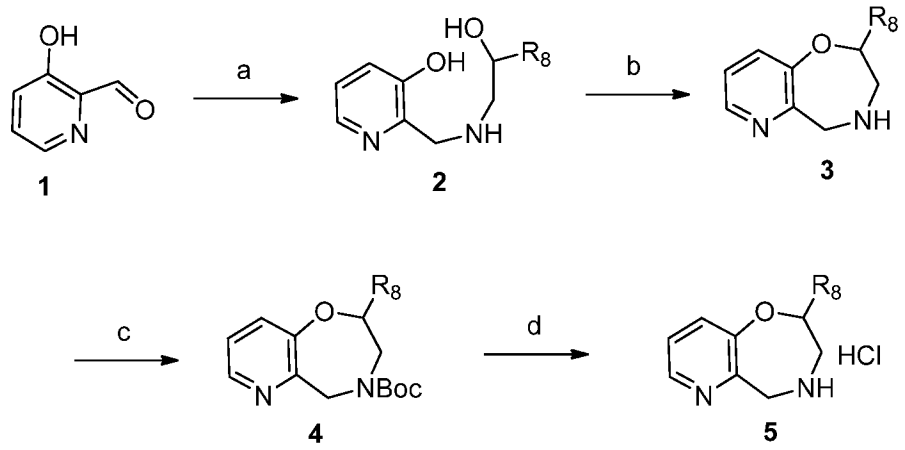
Условия: a) $H_2NCH_2C(R_6)(R_7)OH$, $NaBH_4$, NaOH, MeOH; b) Cs_2CO_3, CuI, IPA; или KO_tBu, DMSO; c) Boc ангидрид, Et_3N, ТГФ; d) HCl, диоксан

Схема **10** представляет общую схему для получения тетрагидропиридо[1,4]оксазепин гидрохлорида, используемого в изобретении. На схеме 10, R_8 и R_9 имеют значения, определенные выше. Фторникотинальдегид, хлорникотинальдегид или бромникотинальдегид, показанные как исходное вещество, являются коммерчески доступными. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Восстановительное аминирование исходного альдегида подходящим аминоспиртом, с последующим замещением бромида или фтора, обеспечивает требуемое промежуточное соединение **3**. Это соединение затем защищали в виде Boc карбамата для облегчения очистки. Специалистам должно быть понятно, что можно

использовать альтернативные защитные группы. Удаление защиты дает требуемый амин **5** в виде гидрохлоридной соли.

Схема 11

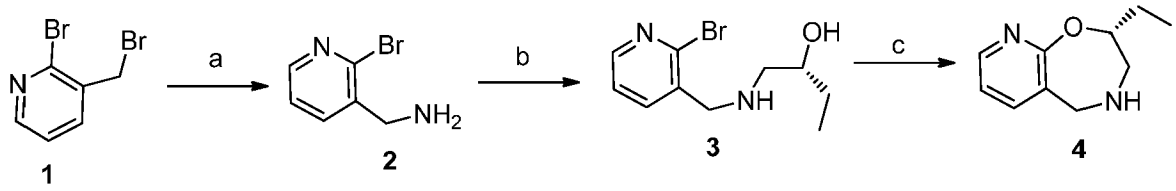


Условия: a) $H_2NCH_2CH(R_8)OH$, $NaBH_4$, NaOH, MeOH; b) PPh_3, DEAD, ТГФ; c) Boc ангидрид, Et_3N, ТГФ; d) HCl, диоксан

Схема **11** представляет общую схему для получения (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин гидрохлорида и 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин гидрохлорида, используемых в изобретении. На схеме 11, R_8 имеет значение, определенное выше. The 3-гидроксипиколинальдегид, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Восстановительное аминирование коммерчески доступного альдегида подходящим аминоспиртом, с последующей реакцией Мицунобу, обеспечивает требуемое промежуточное соединение **3**. Это соединение затем защищали в виде Boc карбамата для облегчения очистки. Специалистам должно быть понятно, что можно использовать альтернативные защитные группы. Удаление защиты дает требуемый амин **5**.

Схема 12



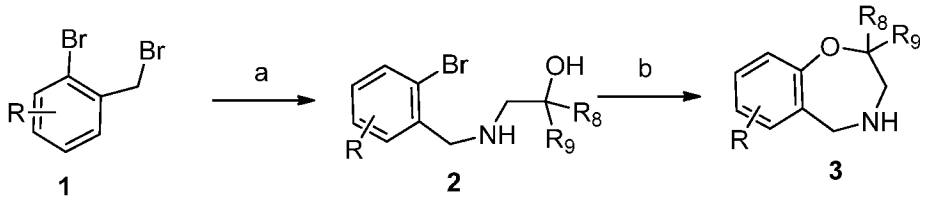
Условия: a) NH_4OH; b) (R)-(2)-этилоксиран, EtOH; c) KO_tBu,

DMF

Схема **12** представляет общую схему для получения (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепина, используемого в изобретении. На этой схеме 2-бром-3-(бромметил)пиридин, показанный как исходное вещество, являются коммерчески доступными. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Обработка коммерчески доступного 2-бром-3-(бромметил)пиридина гидроксидом аммония дает первичный амин **2**. Алкилирование через раскрытие эпоксида, с последующим замещением бромида, обеспечивает промежуточное соединение **4**.

Схема 13

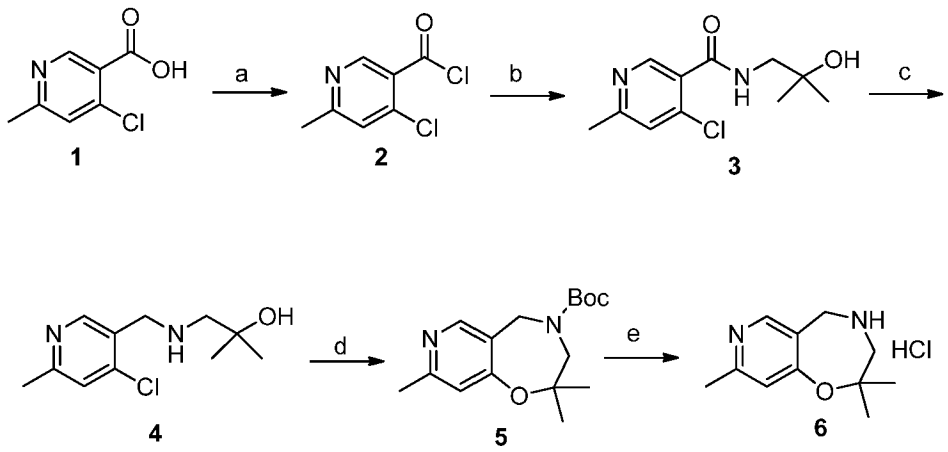


Условия: a) амин, K_2CO_3, ТГФ, вода; b) Cs_2CO_3, CuI, IPA

Схема **13** представляет общую схему для получения 2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорида и 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорида, используемых в изобретении. На схеме 13, R_8 и R_9 имеют значения, определенные выше. Замещенный 1-бром-2-(бромметил)бензол, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Алкилирование подходящим аминоспиртом с последующим замещением бромида обеспечивает требуемое промежуточное соединение **3**.

Схема 14

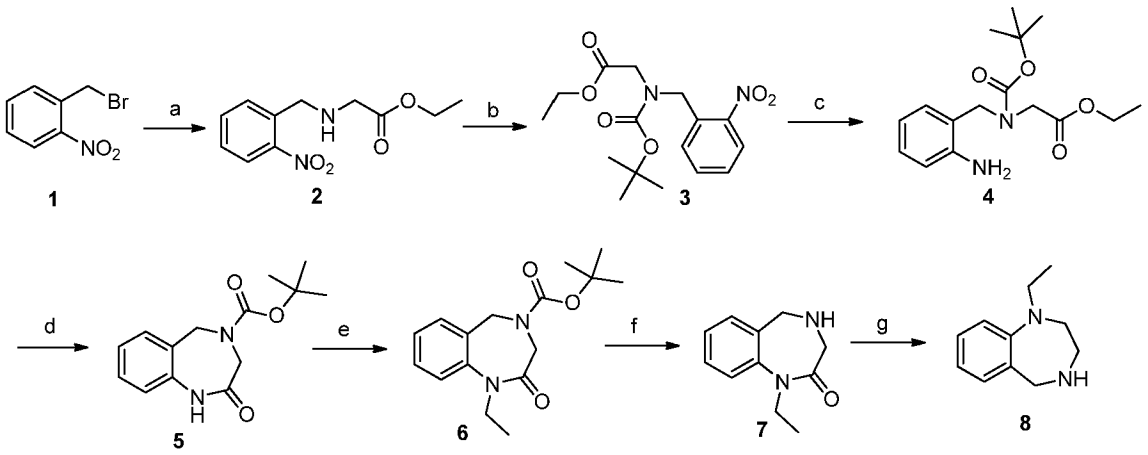


Условия: a) $POCl_3$; b) NaOH, DCM; c) боран диметилсульфид, ТГФ; d) (i) KO_tBu, DMSO; (ii) Boc ангидрид, Et_3N, ТГФ; d) HCl, диоксан

Схема **14** представляет общую схему для получения 2,2,8-триметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорида, используемого в изобретении. На этой схеме 4-гидрокси-6-метилникотиновая кислота, показанная как исходное вещество, является коммерчески доступной. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Коммерчески доступную кислоту **1** преобразовывали в хлорангидрид кислоты при помощи $POCl_3$, с последующим образованием амида, с получением промежуточного соединения **3**. Восстановление амида борандиметилсульфидом дает амин **4**. Циклизация с использованием трет-бутоксида калия в качестве основания, с последующей защитой амина в виде трет-бутилкарбаматной группы, дает соединение **5**. Удаление защиты в кислотных условиях дает требуемый амин **6**.

Схема 15

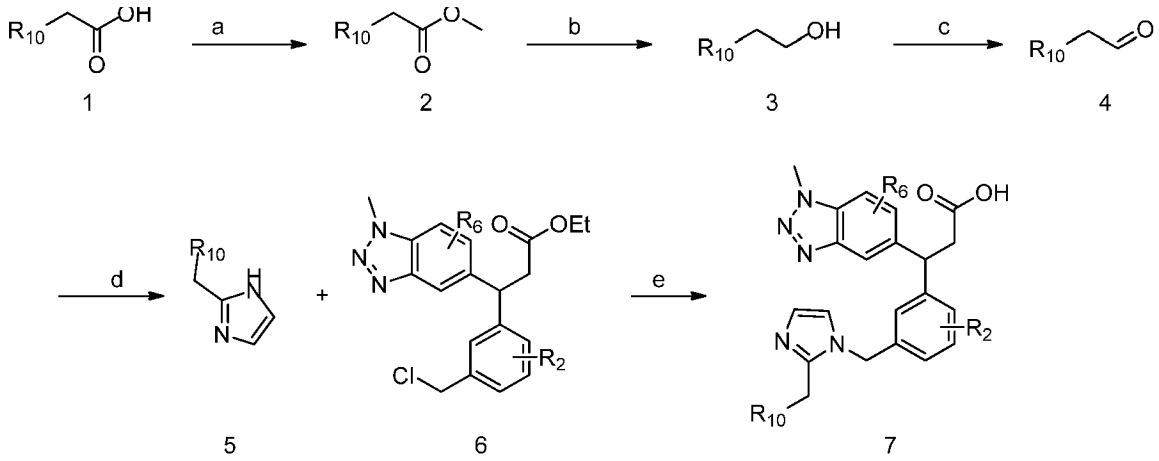


Условия: a) 2-аминоацетат, DIPEA, DMF; b) Boc_2O, DMAP, TEA, DCM; c) Pd/C, H_2, EtOH; d) HOBt, Толуол; (e) NaH, CH_3CH_2I, DMF; (f) TFA, DCM; (g) LAH, ТГФ

Схема **15** представляет общую схему для получения 1-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]диазепина, используемого в изобретении. На этой схеме 1-(бромметил)-2-нитробензол, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Взаимодействие исходного 1-(бромметил)-2-нитробензола с 2-аминоацетатом обеспечивает промежуточное соединение **2**. Осуществляли Boc-защиту амина, с последующим восстановлением нитро в анилины, с получением промежуточного соединения **4**. Циклизация с использованием HOBt дает промежуточное соединение **5**, с последующим алкилированием. Удаление защиты в кислотных условиях, с последующим восстановлением при помощи LAH, обеспечивает желаемое промежуточное соединение **7**.

Схема 16

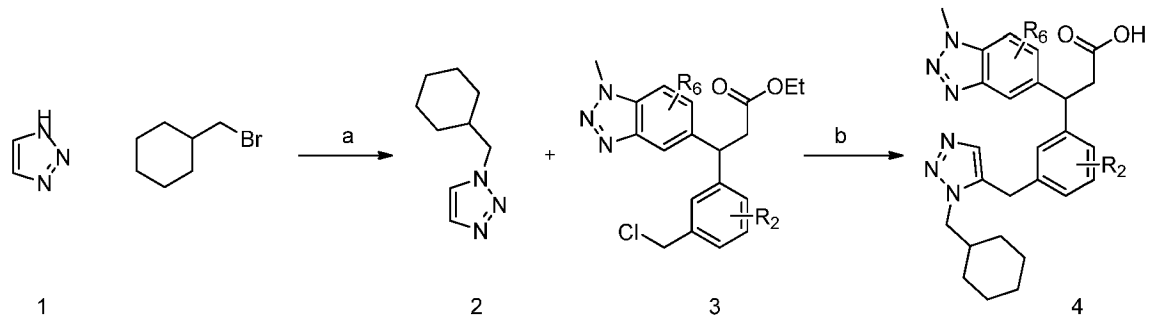


Условия: a) серная кислота, метанол; b) $LiAlH_4$, ТГФ; c) PCC, DCM; d) оксальдегид, NH_4OH, H_2O; e) (i) NaH, DMF (ii) NaOH, MeOH

Схема **16** представляет общую схему для получения соединений в соответствии с формулой (I). На схеме **16** R_2 имеет значение, определенное в Формуле 1, и R_6 представляет собой C_{1-3}алкил, галоген или $-OC_{1-3}$алкил. R_{10} представляет собой $-C_{1-3}$ алкил $-C_{4-7}$ циклоалкил $-C_{5-7}$ гетероциклоалкил, $-CH_2$-азабициклогептанил или $-CH_2$-азабициклогексанил. Карбоновая кислота **1**, показанная как исходное вещество, является коммерчески доступной или может быть синтезирована из легко доступных веществ. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Коммерчески доступную карбоновую кислоту **1** обрабатывали серной кислотой в метаноле с получением метилового сложного эфира **2**, который может быть восстановлен при помощи $LiAlH_4$ в ТГФ и окислен при помощи PCC в DCM с получением альдегидного промежуточного соединения **4**. Соединение **4** обрабатывали оксальдегидом и NH_4OH с получением желаемого имидазола **5**. Алкилирование соединения **5** путем обработки промежуточным соединением **6** в щелочных условиях, с последующим гидролизом с использованием NaOH в подходящем растворителе, дает желаемый продукт **7**.

Схема 17



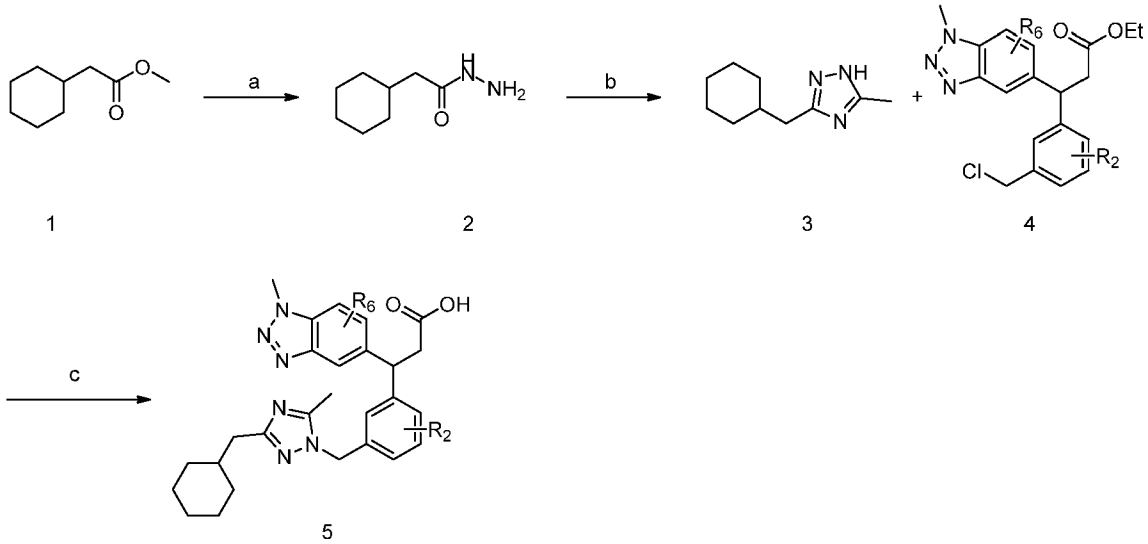
1 2 3 4

Условия: a) 1H-1,2,3-триазол, Cs_2CO_3, NaI, DMF; b) (i) NaH, DMF (ii) NaOH, MeOH/H_2O

Схема **17** представляет общую схему для получения соединений в соответствии с формулой (I). На схеме **17**, R_2 и R_5 имеют значения, определенные выше. Триазол **1**, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Коммерчески доступный 1H-1,2,3-триазол **1** обрабатывали (бромметил)циклогексаном в присутствии Cs_2CO_3 и NaI в DMF с получением промежуточного соединения **2**. Завершение синтеза осуществляли через реакцию с соединением **3** в щелочных условиях, с последующим гидролизом с использованием NaOH в подходящем растворителе, с получением соединения **4**.

Схема 18



1 2 3 4 5

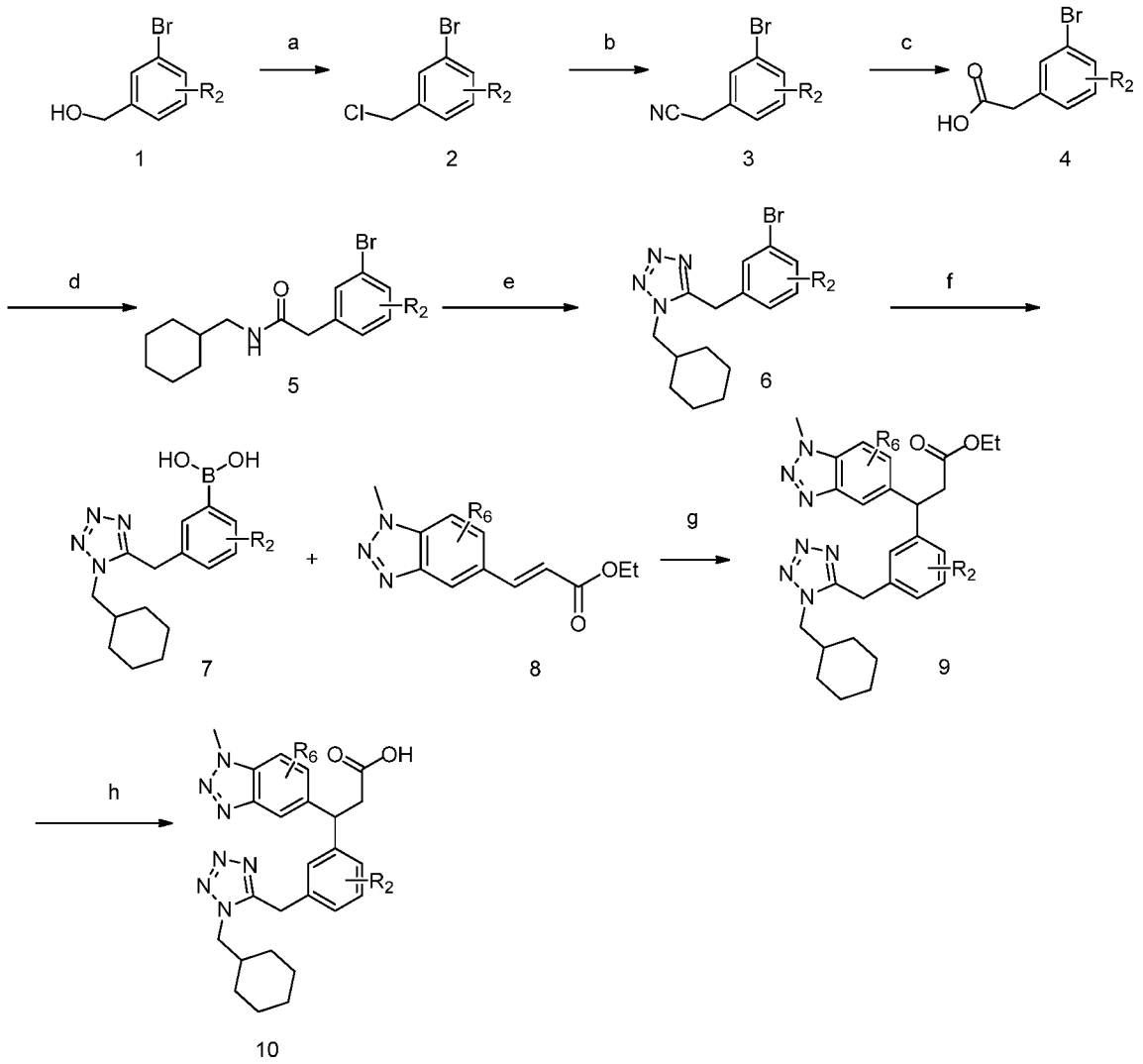
Условия: a) гидразин моногидрат, метанол; b) этантиоамид, пиридин, 1-бутанол; c) (i) NaH, DMF (ii) NaOH, MeOH/H_2O

Схема **18** представляет общую схему для получения соединений

в соответствии с формулой (I). На схеме **18**, R_2 и R_6 имеют значения, определенные выше. Сложный эфир карбоновой кислоты **1**, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Коммерчески доступный метиловый сложный эфир **1** обрабатывали гидразином в метаноле с получением гидразидного соединения **2**. Реакция с этантиоамидом и пиридином в 1-бутаноле дает триазол **3**. Алкилирование промежуточного соединения **3** хлоридом **4** в присутствии NaH в DMF, с последующим гидролизом с использованием NaOH в подходящем растворителе, дает желаемый продукт **5**.

Схема 19



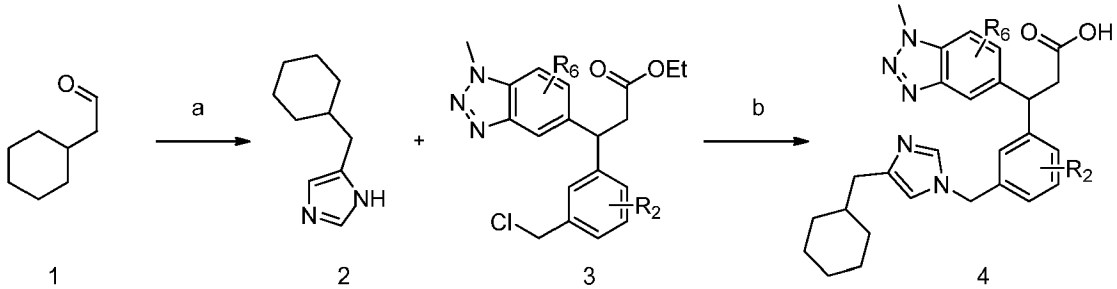
Условия: a) $SOCl_2$, DCM; b) KCN, этанол/вода; c) NaOH, этанол, HCl; d) оксалилхлорид, ациклогексилметанамин, TEA, DCM;

e) PCl_5, $TMSN_3$, толуол; f) дибор, KOAc, $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 аддукт, 1,4-диоксан; g) $[RhCl(cod)]_2$, TEA H_2O, 1,4-диоксан; h) NaOH, $MeOH/H_2O$

Схема **19** представляет общую схему для получения соединений в соответствии с формулой (I). На схеме **19**, R_2 и R_6 имеют значения, определенные выше. Спирт **1**, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным или может быть синтезирован из легко доступных веществ. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Спирт **1** преобразовывали в кислоту **4** последовательно в 3 стадии, включающих сначала преобразование в хлорид с использованием $SOCl_2$ в DCM, с последующей обработкой при помощи KCN в смеси этанола и воды с получением нитрила **3** и гидролиз нитрила 3 с использованием NaOH в этаноле. Соединение 4 обрабатывали оксалилхлоридом, затем циклогексилметанамином и Et_3N с получением промежуточного соединения **5**. Тетразол **6** получали путем обработки **5** при помощи PCl_5 и $TMSN_3$ в толуоле. Преобразование бромида в боронат **7** осуществляли путем обработки дибором в присутствии $PdCl_2$ (dppf) и KOAc в 1,4-диоксане. Синтез можно завершить родий-катализируемой реакцией присоединения по Михаэлю соединения 7 с промежуточным соединением **8**, с последующим гидролизом с использованием NaOH в подходящих растворителях.

Схема 20



1 2 3 4

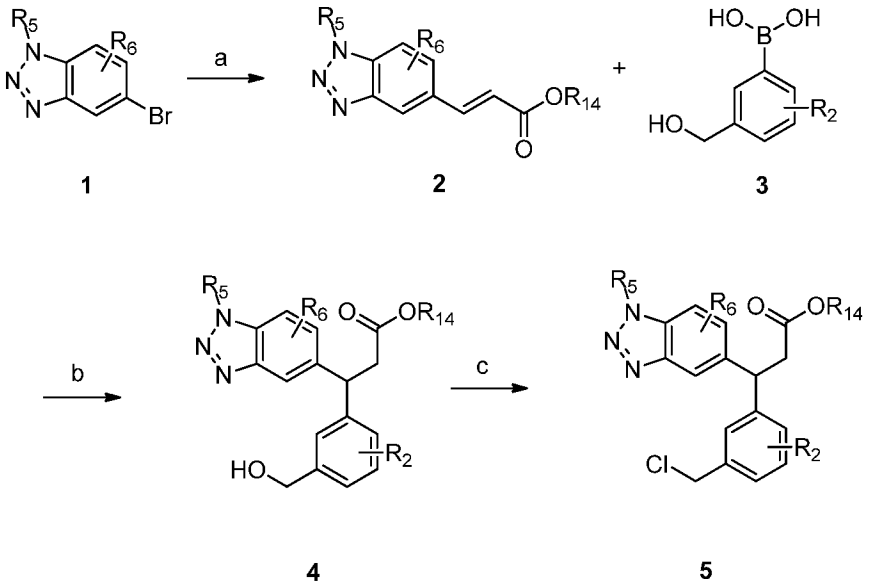
Условия: a) TOSMIC, NH_3 в метаноле; b) (i) NaH, DMF, RT (ii) NaOH, $MeOH/H_2O$

Схема **20** представляет общую схему для получения соединений в соответствии с формулой (I). На схеме **20**, R_2 и R_6 имеют

значения, определенные выше. Альдегид **1**, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным или может быть синтезирован из легко доступных веществ. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Коммерчески доступный альдегид **1** обрабатывали при помощи TOSMIC и NH_3 в метаноле с получением промежуточного соединения **2**. Алкилирование промежуточного соединения **2** промежуточным соединением **3** в присутствии NaH в DMF, с последующим гидролизом в NaOH и подходящих растворителях, давало желаемый продукт **4**.

Схема 21



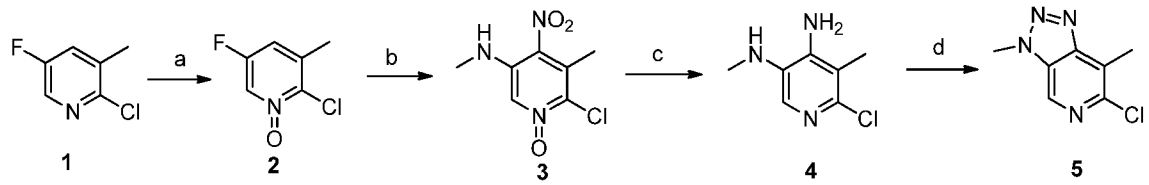
Условия: a) Метилакрилат, Этилакрилат (или) бензилакрилат, $Pd(OAc)_2$, DIEA, DMF; b) $[RhCl(cod)]_2$, TEA H_2O, 1,4-диоксан; c) $SOCl_2$, DCM

Схема **21** представляет общую схему для получения соединений в соответствии с формулой (I). На схеме **21**, R_{14} представляет собой C_{1-3}алкил или бензил, R_5 представляет собой C_{1-3}алкил или $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-OR_4$(определенный в Формуле 1), R_2 и R_6 имеют значения, определенные выше. Триазол **1**, показанный как исходное вещество, может быть синтезирован из легко доступных веществ. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Обработка триазола **1** этилакрилатом или бензилакрилатом в

присутствии ацетата палладия (II) и диизопропилэтиламина в присутствии подходящего растворителя дает желаемый продукт **2** реакции кросс-сочетания Хека. Специалистам должно быть понятно, что можно использовать другие акрилаты для реакции кросс-сочетания Хека, и что соединение **2** также можно получить через реакцию олефинирования Виттига, исходя из подходящего альдегида соединения **1**. Дальнейшее преобразование олефина **2** можно осуществить через родий-опосредованное кросс-сочетание подходящей бороновой кислоты или сложного эфира бороновой кислоты **3** в присутствии триэтиламина. Специалистам будет понятно, что условия для этой Rh-катализируемой реакции Михаэля можно модифицировать путем подходящего выбора лигандов, источника Rh, растворителя и температуры для достижения энантиоселективности, где хиральность по углероду β относительно карбоксилата может способствовать получению одного или другого из возможных энантиомеров. Бензиловый спирт **4** можно преобразовать в требуемый хлорид **5** с использованием тионилхлорида.

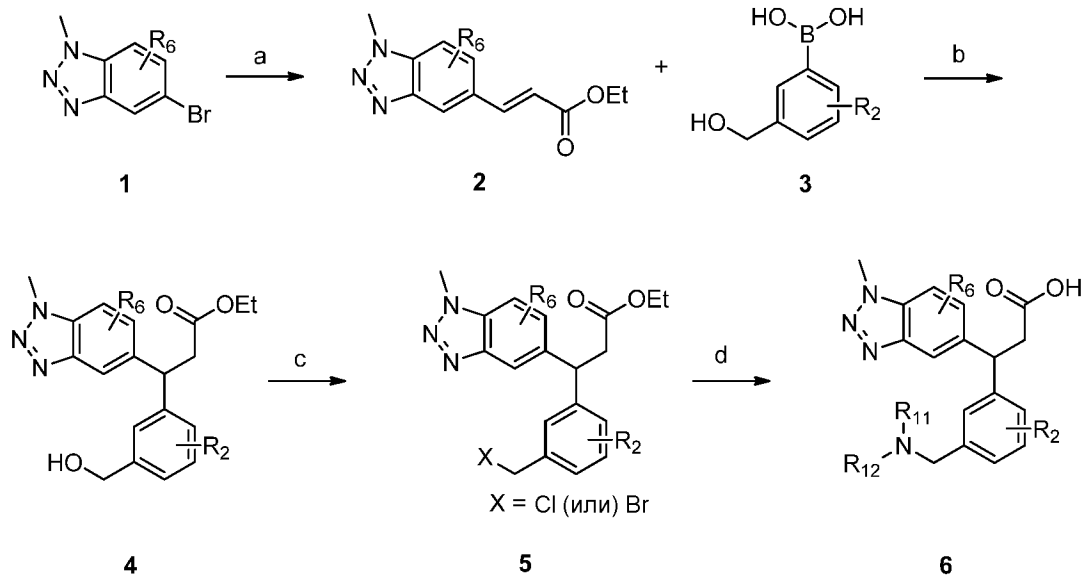
Схема 22



Условия: a) H_2O_2, TFA; b) (ii) KNO_3, H_2SO_4; (ii) CH_3NH_2; c) Ni, EtOH, 40 ф/дюйм^2 (2,812 кг/см^2); d) $NaNO_2$, H_2SO_4

Схема **22** показывает общую схема для получения 6-хлор-3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридина. Исходя из коммерчески доступного 2-хлор-5-фтор-3-метилпиридина, окисление обеспечивает промежуточное соединение **2**. Его затем преобразовывали в нитро промежуточное соединение **3**. Замещение фторида с использованием подходящего амина, с последующим восстановлением нитро группы до анилина при помощи металлического никеля, дает **4**. Диазотирование и циклизация обеспечивает требуемый триазол **5**.

Схема 23



1 2 3 4 5 6

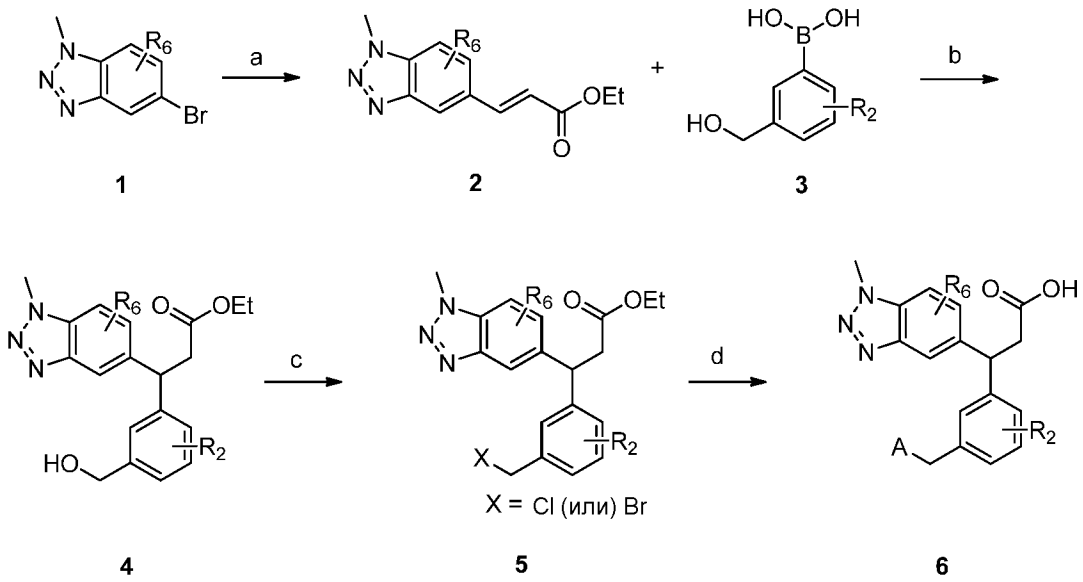
Условия: a) Этилакрилат, $Pd(OAc)_2$, DIEA, DMF; b) $[RhCl(cod)]_2$, TEA H_2O, 1,4-диоксан; c) $SOCl_2$, DCM; (или) PBr_3 d) (i) $R_{11}R_{12}NH$, TEA, MeCN;(ii) NaOH, $MeOH/H_2O$

Схема **23** представляет общую схему для получения соединений в соответствии с формулой (I). На схеме **23**, R_2 и R_6 имеют значения, определенные выше. R_{11} представляет собой метил или циклопропил, и R_{12} представляет собой CH_2-A, где A имеет значение, определенное в Формуле (I). Триазол **1**, показанный как исходное вещество, может быть синтезирован из легко доступных веществ. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Обработка триазола **1** этилакрилатом в присутствии ацетата палладия (II) и диизопропилэтиламина в присутствии подходящего растворителя дает желаемый продукт реакции кросс-сочетания Хека **2**. Специалистам должно быть понятно, что можно использовать другие акрилаты для реакции кросс-сочетания Хека, и что соединение **2** также можно получить через реакцию олефинирования Виттига, исходя из подходящего альдегида соединения **1**. Дальнейшее преобразование олефина **2** можно осуществить через родий-опосредованное кросс-сочетание подходящей бороновой кислоты или сложного эфира бороновой кислоты **3** в присутствии триэтиламина. Бензиловый спирт **4** можно преобразовать в требуемый хлорид **5** с использованием тионилхлорида. Завершение получения желаемого кислота **6** осуществляют в двухстадийной

последовательности, включающей взаимодействие хлорида с требуемым амином и преобразование сложного эфира в кислоту.

Схема 24



1 **2** **3** **4** **5** **6**

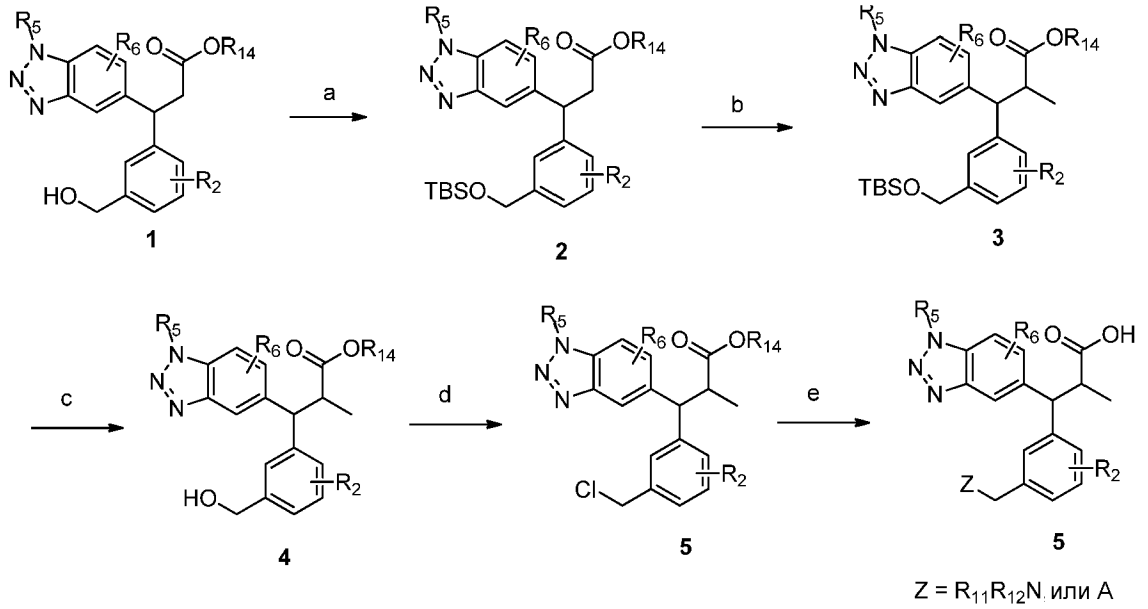
Условия: a) Этилакрилат, $Pd(OAc)_2$, DIEA, DMF; b) $[RhCl(cod)]_2$, TEA H_2O, 1,4-диоксан; c) $SOCl_2$, DCM; (или) PBr_3 d) (i) A, NaH (или) A, TEA, MeCN (или) A, DIPEA, DMF;(или) A, nBuLi, ТГФ (ii) NaOH, $MeOH/H_2O$

Схема **24** представляет общую схему для получения соединений в соответствии с формулой (I). На схеме **24**, R_2, R_6 и A имеют значения, определенные выше. Триазол **1**, показанный как исходное вещество, может быть синтезирован из легко доступных веществ. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Обработка триазола **1** этилакрилатом в присутствии ацетата палладия (II) и диизопропилэтиламина в присутствии подходящего растворителя дает желаемый продукт **2** реакции кросс-сочетания Хека. Специалистам должно быть понятно, что можно использовать другие акрилаты для реакции кросс-сочетания Хека, и что соединение **2** также можно получить через реакцию олефинирования Виттига, исходя из подходящего альдегида соединения **1**. Дальнейшее преобразование олефина **2** можно осуществить через родий-опосредованное кросс-сочетание подходящей бороновой кислоты или сложного эфира бороновой кислоты **3** в присутствии

триэтиламина. Бензиловый спирт **4** можно преобразовать в требуемый хлорид **5** с использованием тионилхлорида. Завершение получения желаемой кислоты **6** осуществляют в двухстадийной последовательности, включающей взаимодействие хлорида с требуемым амином и преобразование сложного эфира в кислоту.

Схема 25



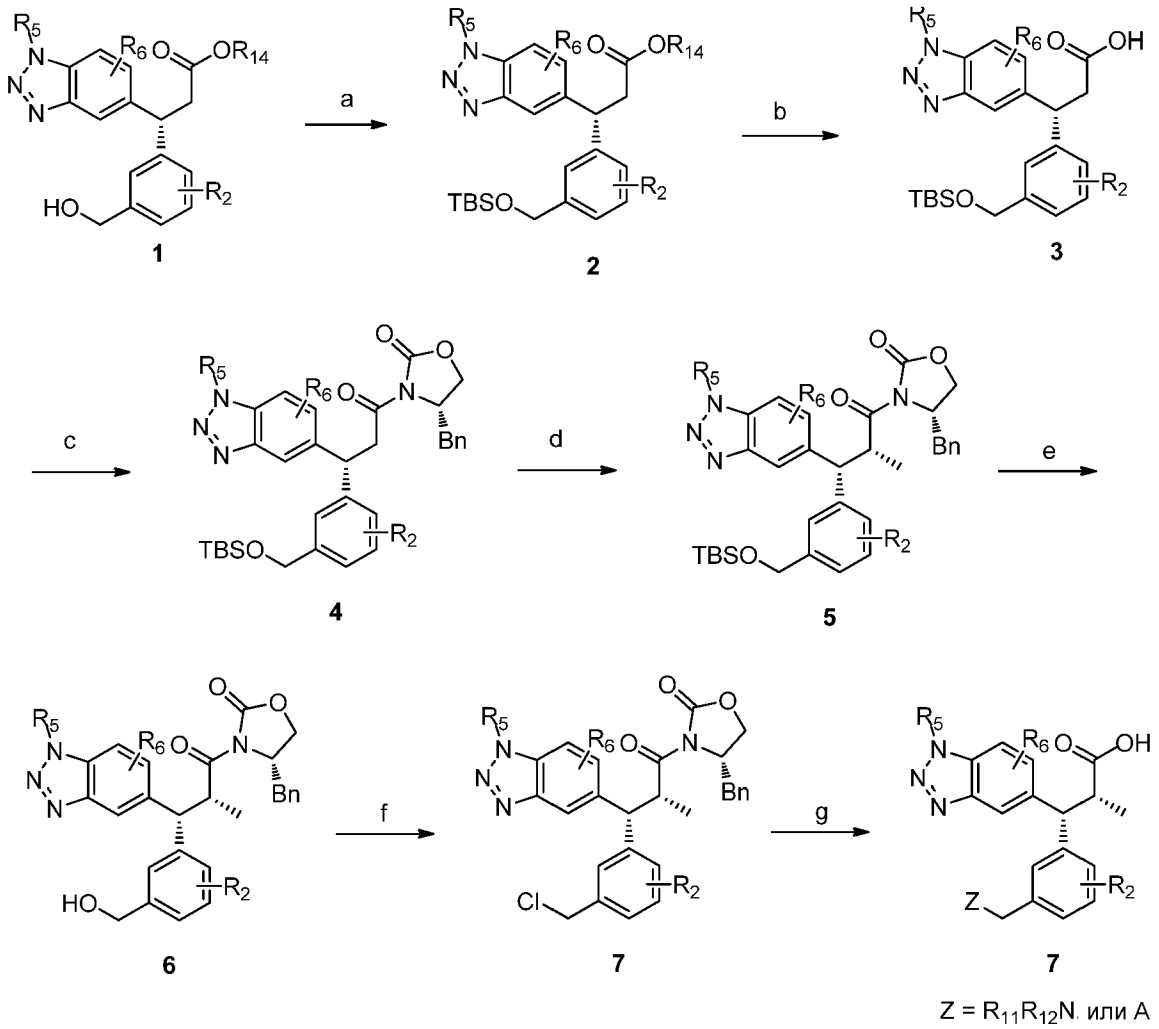
Условия: a) TBSCl, имидазол, DCM; b) LDA, MeI, ТГФ; c) TBAF, ТГФ; d) $SOCl_2$, DCM, e) (i) $R_{11}R_{12}NH$, TEA, MeCN; (или) A, TEA, MeCN (или) A, NaH (или) DIPEA, DMF;(или) A, nBuLi, ТГФ (ii) NaOH, $MeOH/H_2O$ (или) H_2, Pd/C

Схема **25** представляет общую схему для получения соединений в соответствии с формулой (I). На схеме **25**, R_2, R_5, R_6, R_{11}, R_{12}, R_{14} и A имеют значения, определенные выше. Исходное вещество **1** можно синтезировать из легко доступных веществ. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Обработка соединения **1** трет-бутилдиметилсилилхлоридом и имидазолом обеспечивает силиловый эфир **2**. Образование енолята с использованием диизопропиламида лития и реакция с метилиодидом дает альфа метилированный продукт **3**. Реакция с тетрабутиламмонийфторидом дает бензиловый спирт **4**, который можно преобразовать в хлорид при помощи тионилхлорида. Синтез можно завершить, как описано выше, через взаимодействие с подходящим

амином, с последующим преобразованием сложного эфира в кислоту.

Схема 26



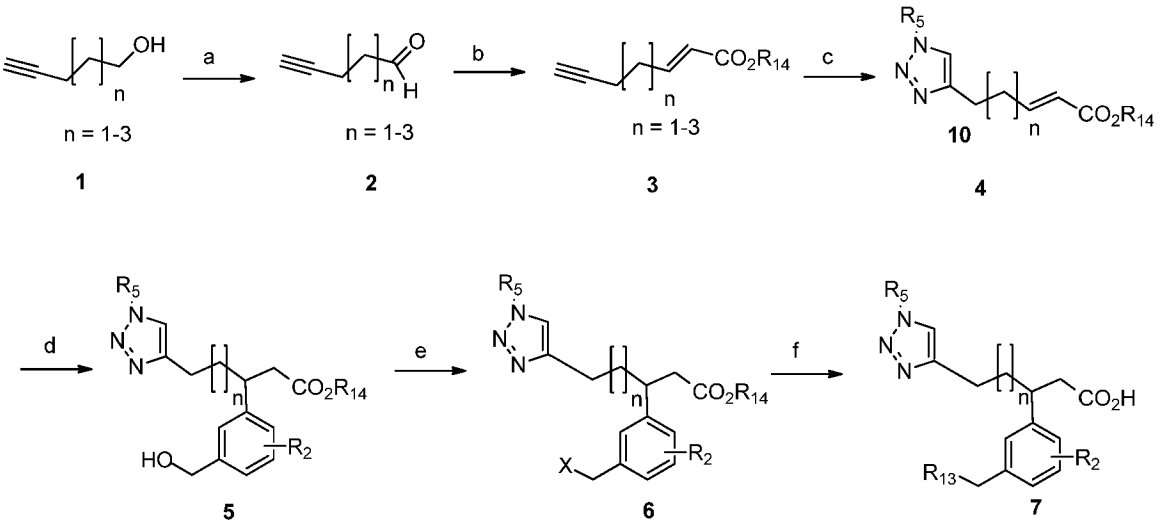
Условия: a) TBSCl, имидазол, DCM; b) NaOH, вода (или) H_2 10% Pd-C, EtOH; c) CDI, DBU, (S)-4-бензилоксазолидин-2-он, ТГФ, MeCN; d) NaHMDS, MeI, ТГФ; e) TBAF, ТГФ; f) $SOCl_2$, DCM g) (i) $R_{11}R_{12}NH$, TEA, MeCN; (или) A, NaH (или) DIPEA, DMF;(или) A, nBuLi, ТГФ (ii) LiOH, H_2O_2

Схема **26** представляет общую схему для получения соединений в соответствии с формулой (I). На схеме **26**, R_2, R_5, R_6, R_{11}, R_{12}, R_{14} и A имеют значения, определенные выше. Исходное вещество **1** можно синтезировать из легко доступных веществ. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Обработка соединения 1 трет-бутилдиметилсилилхлоридом и имидазолом обеспечивает силиловый эфир **2**. Преобразование

сложного эфира в кислоту можно осуществить либо через гидролиз в щелочных условиях, таких как NaOH и вода с подходящим со-растворителем, либо в случае, когда R9 представляет собой бензильную группу, через гидрирование с 10% Pd-C, с получением кислоты **3.** Обработка карбонилдиимидазолом в тетрагидрофуране с последующим взаимодействием с 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном и (S)-4-бензилоксазолидин-2-оном обеспечивает соединение **4.** Образование енолята с использованием бис(триметилсилил)амида натрия и стереоселективного захвата с метилиодидом дает соединение **5.** Удаление трет-бутилдиметилсилилового эфира с использованием тетрабутиламмонийфторида дает бензиловый спирт **6,** который преобразовывают в требуемый хлорид при помощи тионилхлорида. Синтез можно завершить, как описано выше, через взаимодействие с подходящим амином с последующим преобразованием сложного эфира в кислоту.

Схема 27



Условия: a) оксалилхлорид, DMSO, триэтиламин, DCM, -78°C; b) $CO_2R_{14}CH{=}PPh_3$, DCM, нагревание с обратным холодильником, 16 часов; c) R_5-I, NaN_3, CuI или R_5-N_3, $CuSO_4$, аскорбат натрия; d) $(Rh[COD]Cl)_2$, 3-(гидроксиметил)-фенилбороновые кислоты; триэтиламин, 1,4-диоксан, вода; e) $SOCl_2$, DCM; (или) PBr_3; f) (i) $R_{13}H$, DIPEA, DMF; или NaH, DMF (ii) LiOH, MeOH, ТГФ (или) H_2 10% Pd-C, EtOH

Схема **27** представляет общую схему для получения соединений в соответствии с формулой I. На схеме **27,** R_2, R_5 и R_{14} имеют

значения, определенные выше. R_{13} представляет собой или А-линкер, как в формуле (I). Показанные ацетиленовые алкиловые спирты **1** являются коммерчески доступными. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Альдегид **2** наилучшим образом получают из спиртов **1** путем окисления по Сверну. Другие хорошо известные способы для окисления алкиловых спиртов до альдегидов, такие как окисление пиридиний хлорхроматом или использование реагента Десса-Мартина также можно использовать. Специалистам должно быть понятно, что соединение **3** можно получить либо путем реакции Хорнера-Вадсворта-Эммонса, либо реакции олефинирования Виттига, исходя из подходящего альдегида **2** и стабилизированного фосфоний илида, как показано на схеме, или нестабилизированного илида. Триазины **4** получают стандартным методом клик-химии либо с использованием коммерчески доступных органо-азидов, Cu(II) и подходящего восстановителя, такого как аскорбат натрия, для получения Cu(I) катализатора, либо альтернативно путем in situ образования алкилазида путем взаимодействия алкилгалогенида с азидом натрия, с последующим взаимодействием в присутствии коммерчески доступного источника Cu(I), такого как CuI. Дальнейшее преобразование олефина **4** можно осуществить через родий-опосредованное кросс-сочетание подходящей бороновой кислоты или сложного эфира бороновой кислоты в присутствии триэтиламина с получением метилфенилового спирта **5**. Специалистам также должно быть понятно, что условия для этой Rh-катализируемой реакции Михаэля можно модифицировать путем подходящего выбора лигандов, источника Rh, растворителя и температуры для достижения энантиоселективности, где хиральность по углероду β относительно карбоксилата может способствовать получению одного или другого из возможных энантиомеров. Завершение синтеза аналога осуществляют через преобразование спирта в хлорид или бромид. Специалистам должно быть понятно, что бензиловый спирт **5** можно преобразовать в альтернативную удаляемую группу, такую как, но

не ограничиваясь этим, мезилат, тозилат или иодид. Взаимодействие промежуточного соединения **6** с $R_{13}H$ с последующим преобразованием сложного эфира в присутствии подходящих со-растворителей для обеспечения подходящей растворимости взаимодействующих веществ дает конечные целевые карбоновые кислоты **7**.

Схема 28

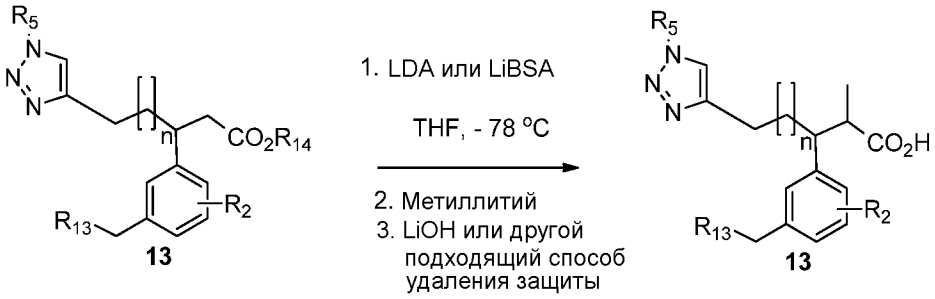
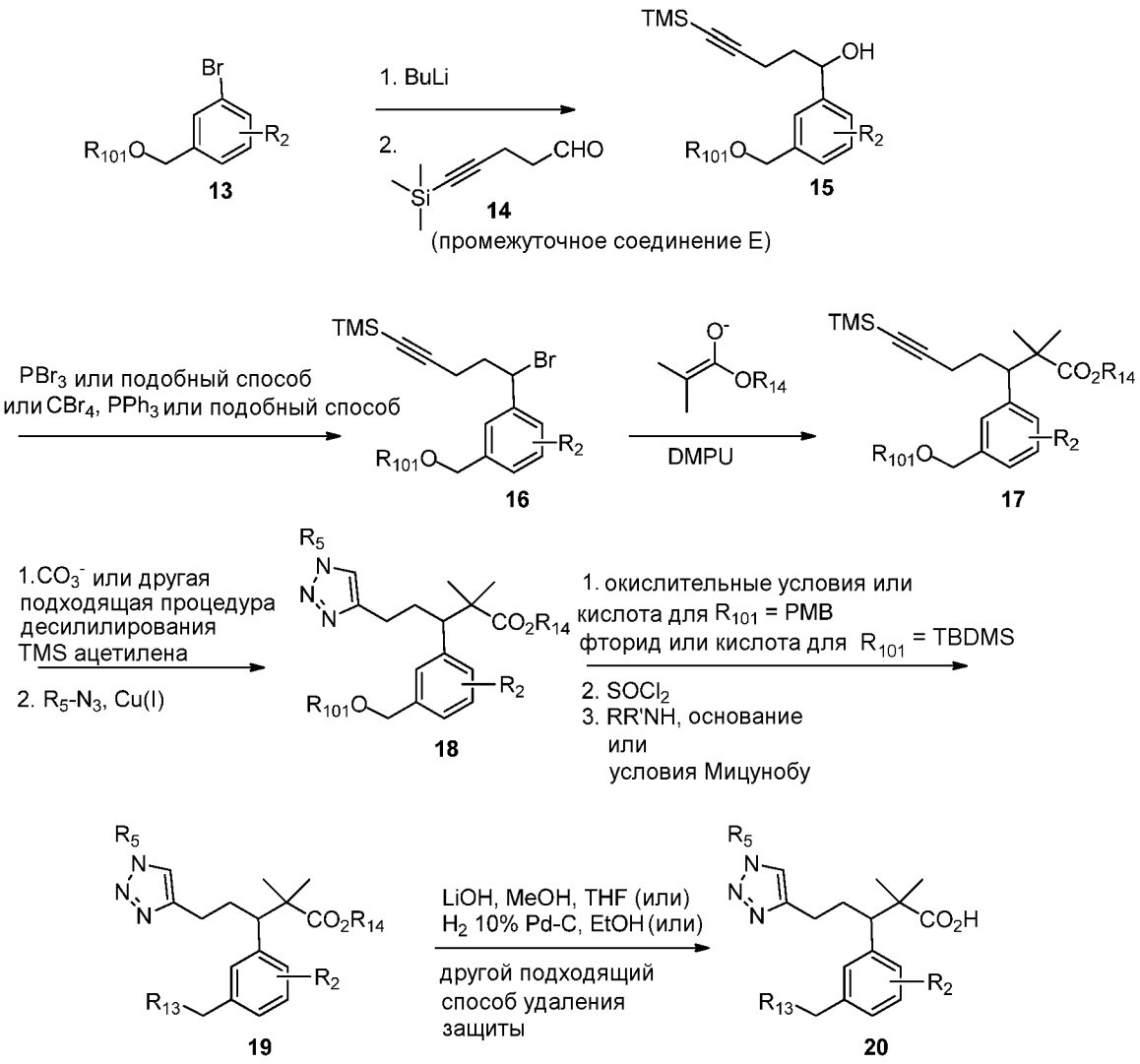


Схема **28** показывает способ дальнейшей обработки полученных соединений путем алкилирования α до карбоксилата. На схеме **28**, R_2, R_5 R_{13} и R_{14} имеют значения, определенные выше. Как хорошо известно из химической литературы, алкилирование эфир енолята требует образования кинетического енолята с использованием относительно сильных ненуклеофильных оснований, такие как диизопропиламид лития или бис-силиламид лития, при низкой температуре для предотвращения самопроизвольной реакции енолята с исходным эфиром. Однако для контроля реакции на других кислотных центрах основание следует выбирать осторожно, чтобы оно имело ровно столько щелочности, сколько нужно для осуществления депротонирования метилена альфа в эфир, избегая при этом других кислотных центров в молекуле. Алкилирование дианиона, где R_5=H, для кислот также можно осуществить. Для случаев, где субстрат представляет собой сложный эфир, подходящий выбор сложного эфира может быть предпочтительным после алкилирования из-за потенциальной возможности пространственного затруднения нормального водного гидролиза при добавлении алкилирующего агента, такого как MeI.

Схема 29

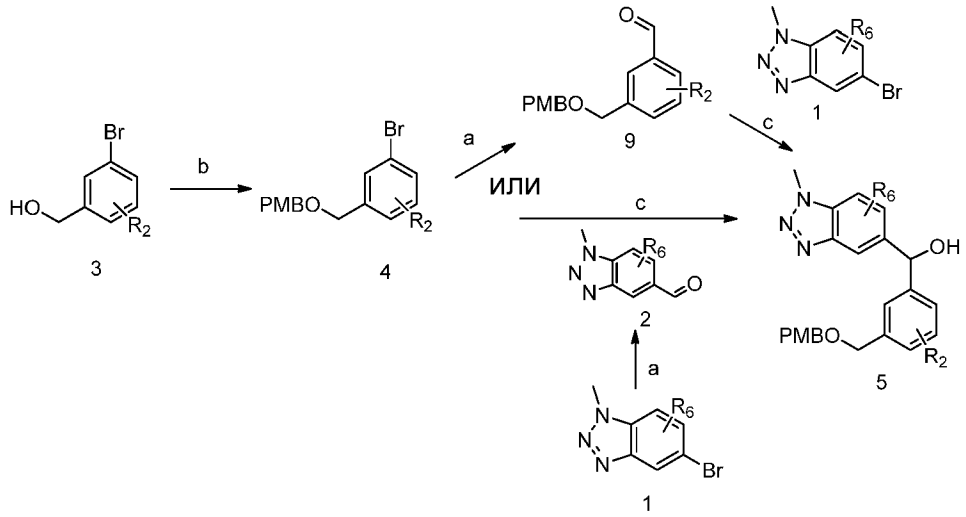


На схеме **29**, R_2, R_5 и R_{13} имеют значения, определенные выше. R_{101} представляет собой защитную группу, связанную с кислородом; например, диметил-трет-бутил-силил или пара-метоксибензил. Подобно сложноэфирному гидролизу, может быть стерическое влияние при добавлении второго алкилирующего агента к сложному эфиру, и альтернативный путь может достигаться, как показано на схеме **29**. Таким способом арилгалогенид, представленный как **13**, металлируют путем обмена галоген-металл с использованием подходящего металлоорганического соединения, такого как алкиллитий или алкилмагний. Альтернативно, использование литий триалкил магниевых комплексов (например, i-PrBu$_2$MgLi) эффективно для галоген-металл обмена для некоторых субстратов. Кроме того, некоторые реагенты Гриньяра, связанные в комплекс с одним эквивалентом LiCl, некоторые определяют как так называемые "турбогриньяр реагенты" из-за их полезной реактивности в реакциях

обмена галоген-металл, а также совместимости в этих реакциях с функциональными группами, обладающими реакционой способностью в отношении литийорганических реагентов. Эти "турбогриньяровские" реагенты также могут быть полезны для галоген-металл обмена в некоторых случаях. Некоторые из этих реагентов, такие как i-PrMgCl•LiCl, являются коммерчески доступными. При образовании арилметаллического реагента добавление ацетиленового альдегида **14** дает вторичный бензиловый спирт **15**. Преобразование спирта в бензилбромид **16** затем может умеренно достигаться с использованием CBr_4 и трифенилфосфина, а также других способов, таких как PBr_3, с получением несколько реакционноспособного электрофильного субстрата. Взаимодействие **16** с енолятами, такими как полученные из изобутиатов, как показано на Схеме **29**, дает пространственно затрудненные сложные эфиры **17**. Использование добавки, такой как 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (DMPU), может улучшить эффективность этой реакции. Полученный диалкилированный сложный эфир **17**, содержащий TMS защищенный ацетилен, можно де-силилировать с использованием водного раствора карбоната и подвергнуть клик-реакции, как описано выше, с получением триазолов, таких как **18**, с последующим удалением гидроксил-защитной группы и затем активацией бензилового спирта до бензилхлорида и затем замещением хлорида подходящим электрофилом, таким как вторичный амин или сульфонамид, с получением соединения **19**. Альтернативно, бензиловый спирт также может быть замещен подходящим кислотным нуклеофилом, таким как сульфонамид, с получением соединения **19** в условиях Мицунобу. Сложный эфир в **19** затем удаляют способами, которые являются подходящими для сложноэфирного расщепления высоко пространственно затрудненного сложного эфира, такого как **19**, с получением карбоновокислотного продукта **20**. Кроме того, в некоторых случаях может быть выгодным получить α-карбокси моноалкилированные соединения тем же самым путем, замещая бутират пропионатом. Одним возможным преимуществом этого является то, что с использованием подходяще выбранного хирального вспомогательного вещества для замены сложного эфира

может быть возможным осуществление диастереоселективных присоединений к бромиду, делая возможным синтез предпочтительных стереоизомеров.

Схема 30



Условия: a) n-BuLi, DMF, ТГФ b) NaH, PMBCl, DMF c) t-BuLi или n-BuLi, ТГФ d) $TiCl_4$, DCM (или) (i) DBU, Cl_3CCN, CH_3CN; ii) Tf_2NH, iii) DDQ, DCM/H_2O e) SO_2Cl, DCM f) $R_{13}H$, DIPEA, CH_3CN; (или) $R_{13}H$, NaH, DMF g) LiOH, MeOH, ТГФ.

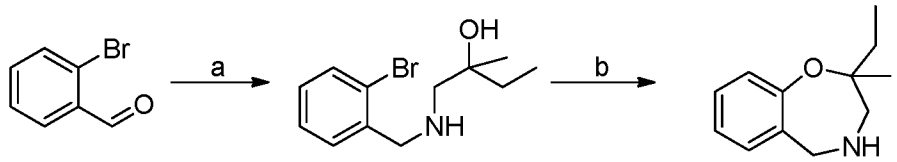
Схема **30** представляет общую схему для получения соединений в соответствии с формулой (I). На схеме **30**, R_2, R_6 и A имеют значения, определенные выше. Триазол **1** либо коммерчески доступен, либо может быть синтезирован из легко доступных веществ. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Обработка триазола **1** н-бутиллитием и DMF в присутствии подходящего растворителя дает желаемый альдегидный продукт **2**. Связывающий партнер для альдегида **2** получают, защищая сначала бензиловый спирт **3** в виде его пара-метоксибензилового эфира. Должно быть понятно, что возможны альтернативные защитные группы. Сочетание альдегида **2** и бромида **4** можно осуществить через обработку бромида сначала трет-бутиллитием или н-бутиллитием, с последующим добавлением альдегида. Однако специалистам будет понятно, что другие альдегиды, такие как замещенный фенилальдегид, также можно использовать.

Промежуточное соединение спирта **6** получают обработкой спирта **5** подходящим силилкетенацеталем в присутствии кислоты Льюиса или через систему основание Бренстеда/кислота Бренстеда в одном сосуде, с последующим удалением защиты при помощи DDQ. Бензиловый спирт **6** можно преобразовать в требуемый хлорид **7** с использованием тионилхлорида. Завершение синтеза можно осуществить путем замещения хлорида, с последующим гидролизом сложного эфира, с получением соединения **8**

Также, специалистам должно быть понятно, что промежуточное соединение **5** можно получить путем сочетания бромида **1** с альдегидом **9**.

Схема 31



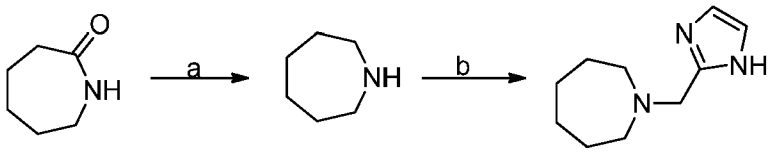
1 **2** **3**

Условия: a) 1-амино-2-метилбутан-2-ол, $NaBH_4$, NaOH, MeOH; b) Cs_2CO_3, CuI, изопропанол

Схема **31** представляет общую схему для получения 2-этил-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина, используемого в изобретении. На схеме **31** замещенный 2-бромбензальдегид, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Восстановительное аминирование альдегида **1** подходящим аминоспиртом с последующей реакцией алкилирования обеспечивает требуемое промежуточное соединение **3**.

Схема 32



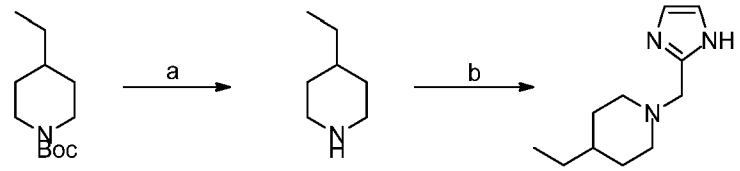
1 **2** **3**

Условия: a) $LiAlH_4$, ТГФ; b) 1H-имидазол-2-карбальдегид, уксусная кислота, $NaBH(OAc)_3$, DCE

Схема **32** представляет общую схему для получения 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)азепана, используемого в изобретении. Замещенный 1-азепан-2-он, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Восстановление амида подходящим восстановителем, с последующей реакцией восстановительного аминирования обеспечивает требуемое промежуточное соединение **3**.

Схема 33



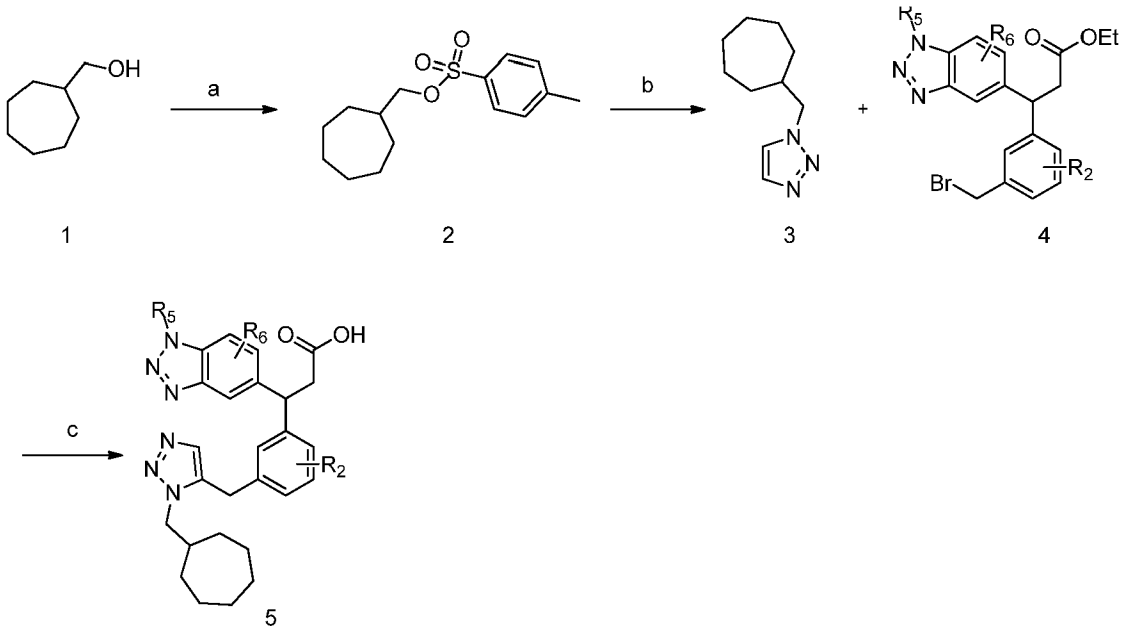
1 2 3

Условия: a) TFA, DCM; b) IH-имидазол-2-карбальдегид, изопропоксид титана(IV), $NaCNBH_3$, этанол

Схема **33** представляет общую схему для получения 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)-4-этилпиперидина, используемого в изобретении. Замещенный 1-трет-бутил 4-этилпиперидин-1-карбоксилат, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Удаление защиты в кислотных условиях, с последующей реакцией восстановительного аминирования, обеспечивает требуемое промежуточное соединение **3**.

Схема 34

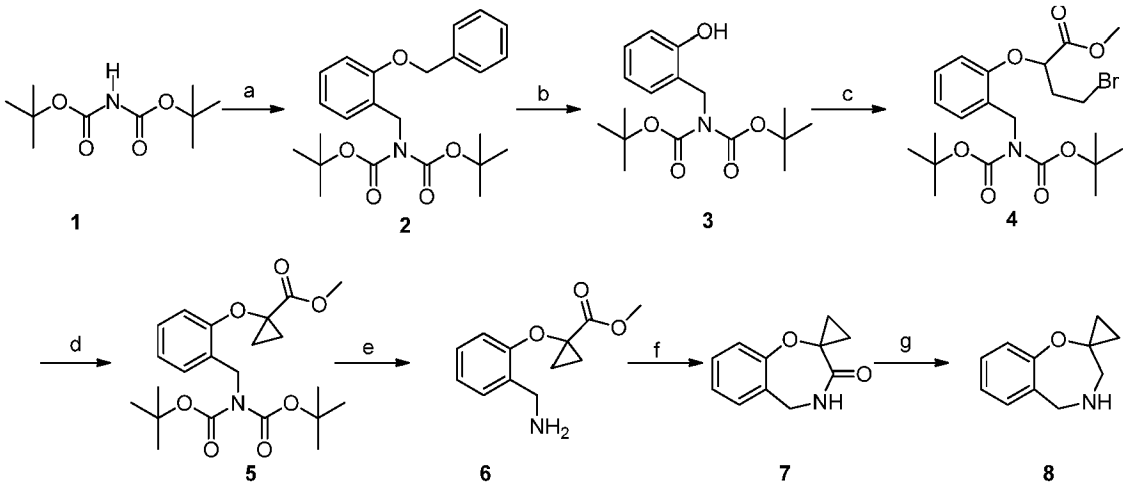


Условия: a) Et_3N, TsCl, DCM; b) 1H-1,2,3-триазол, Cs_2CO_3, DMF; (c) (i) н-бутиллитий, ТГФ, -78°C; (ii) LiOH, этиленгликоль, ТГФ/H_2O

Схема **34** представляет общую схему для получения соединений в соответствии с формулой (I). На схеме **34**, R_2, R_5 и R_6 имеют значения, определенные выше. Циклогептилметанол **1**, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Коммерчески доступный циклогептилметанол **1** обрабатывают при помощи TsCl в присутствии Et_3N в DCM с получением промежуточного соединения **2**, с последующей реакцией восстановительного аминирования, обеспечивающей требуемое промежуточное соединение **3**. Завершение синтеза осуществляют через реакцию с соединением **4** в щелочных условиях, с последующим гидролизом с использованием LiOH в подходящем растворителе, с получением соединения **5**.

Схема 35

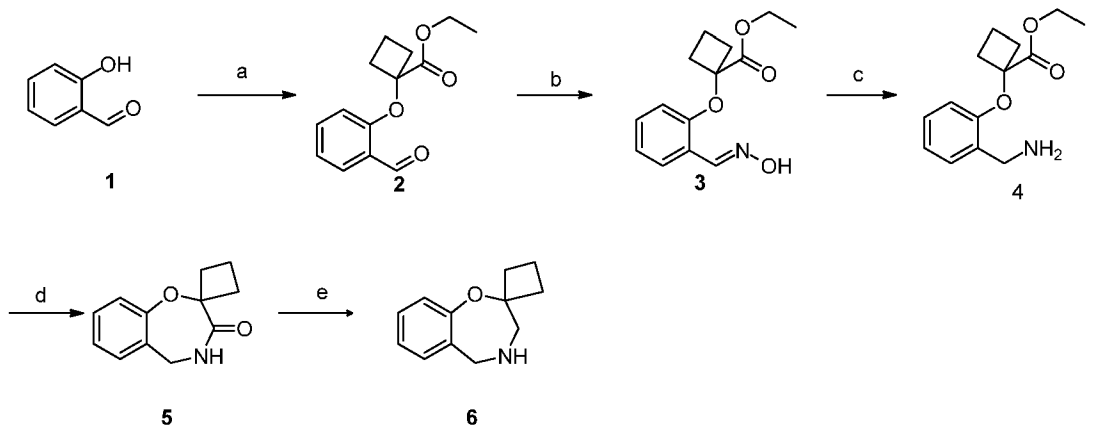


Условия: a) 1-(бензилокси)-2-(хлорметил)бензол, Cs_2CO_3, NaI, DMF; b) Pd/C, H_2, MeOH/ТГФ; c) 2,4-дибромбутаноат, Cs_2CO_3, CH_3CN; d) трет-бутоксид калия, ТГФ; (e) HCl; (f) DIPEA, 1,4-диоксан; (g) LAH, ТГФ

Схема **35** представляет общую схему для получения 4,5-дигидро-3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклопропана], используемого в изобретении. На этой схеме (бис-трет-бутоксикарбонил)амин, показанный как исходное вещество, являются коммерчески доступными. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Взаимодействие исходного (бис-трет-бутоксикарбонил)амина с 1-(бензилокси)-2-(хлорметил)бензолом обеспечивает промежуточное соединение **2**. Удаление защиты фенола путем гидрирования, с последующим взаимодействием с 2,4-дибромбутаноатом в щелочных условиях, дает промежуточное соединение **4**. Обработка промежуточного соединения **4** трет-бутоксидом калия дает промежуточное соединение **5**. Удаление защиты в кислотных условиях, с последующей циклизацией и восстановлением при помощи LAH, обеспечивает желаемое промежуточное соединение **8**.

Схема 36

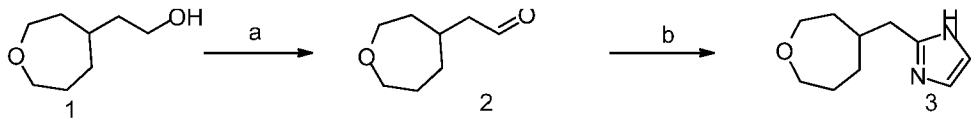


Условия: a) 1-бромциклобутанкарбоксилат, NaH, KI, DMF; b) гидроксиламин гидрохлорид, ацетат аммония, этанол/вода; c) оксид платины(IV), H_2, уксусная кислота; d) DIPEA, 1,4-диоксан; (e) LAH, ТГФ

Схема **36** представляет общую схему для получения 4,5-дигидро-3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклобутана], используемого в изобретении. На этой схеме 2-гидроксибензальдегид, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступными. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Взаимодействие исходного 2-гидроксибензальдегида **1** с 1-бромциклобутанкарбоксилатом обеспечивает промежуточное соединение **2**, последующее восстановление альдегида в гидроксиамин дает промежуточное соединение **4**. Циклизация с использованием DIPEA дает промежуточное соединение **5**, последующее восстановление при помощи LAH дает желаемое промежуточное соединение **6**.

Схема 37



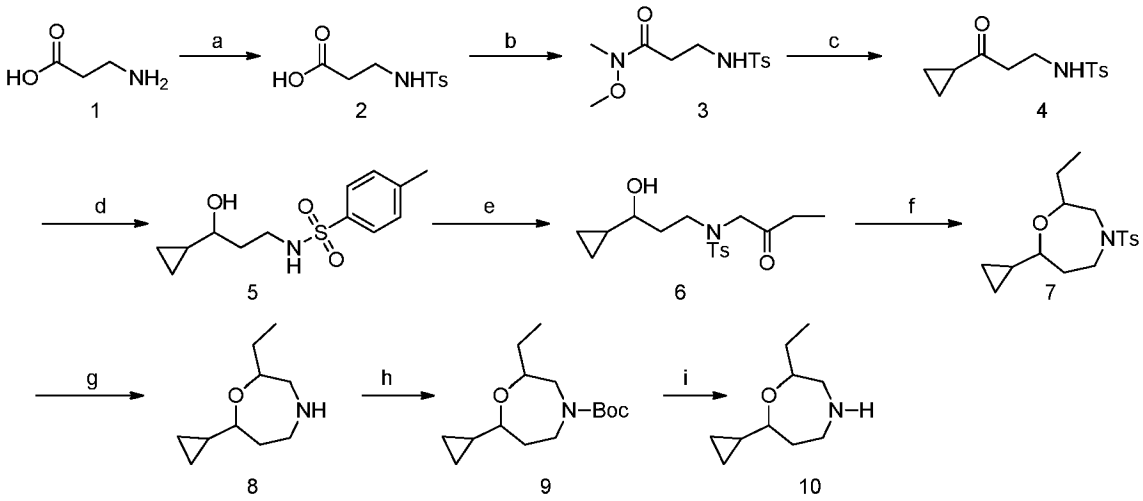
Условия: a) PCC, DCM; b) оксальдегид, гидрат аммиака, метанол/вода;

Схема **37** представляет общую схему для получения 2-(оксепан-4-илметил)-1H-имидазола, используемого в изобретении. На этой

схеме 2-(оксепан-4-ил)этанол, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Коммерчески доступный 2-(оксепан-4-ил)этанол **1** обрабатывают при помощи PCC в DCM с получением альдегида **2**, который можно подвергнуть взаимодействию с оксальдегидом и гидратом аммиака, с получением промежуточного соединения **3**.

Схема 38



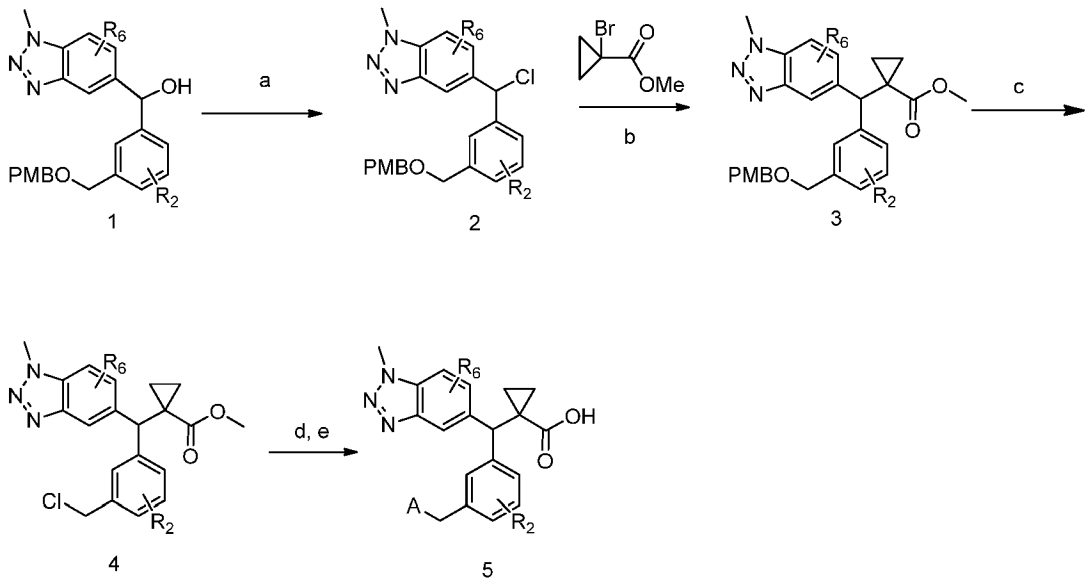
Условия: a) TsCl, NaH, вода; b) N,O-диметилгидроксиламин, 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-4-ол, N-этил-N-изопропилпропан-2-амин, N1-((этилимино)метилен)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамин, гидрат аммиака, DCM; c) циклопропилмагнийбромид, ТГФ; d) $NaBH_4$, метанол; e) 1-бромбутан-2-он, K_2CO_3, ацетон; f) триэтилсилан, триметилсилил трифторметансульфонат, DCM; g) натрий, нафталин, DME; h) ди-трет-бутил дикарбонат, вода; i) HCl, простой эфир

Схема **38** представляет общую схему для получения 7-циклопропил-2-этил-1,4-оксазепана, используемого в изобретении. На этой схеме 3-аминопропановая кислота, показанная как исходное вещество, является коммерчески доступной. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

После защиты 3-аминопропановой кислоты **1** с использованием TsCl следует образование N-метокси-N-метильного промежуточного

соединения **3**. Затем его обрабатывают циклопропилмагнийбромидом с получением промежуточного соединения **4**, с последующим восстановлением при помощи $NaBH_4$ с получением спирта 5. Промежуточное соединение **5** обрабатывают 1-бромбутан-2-оном в щелочных условиях с получением промежуточного соединения **6**, с последующей циклизацией и удалением защиты с получением промежуточного соединения **8**. Затем его защищают при помощи BOC, с последующим удалением защиты с получением промежуточного соединения **10**.

Схема 39



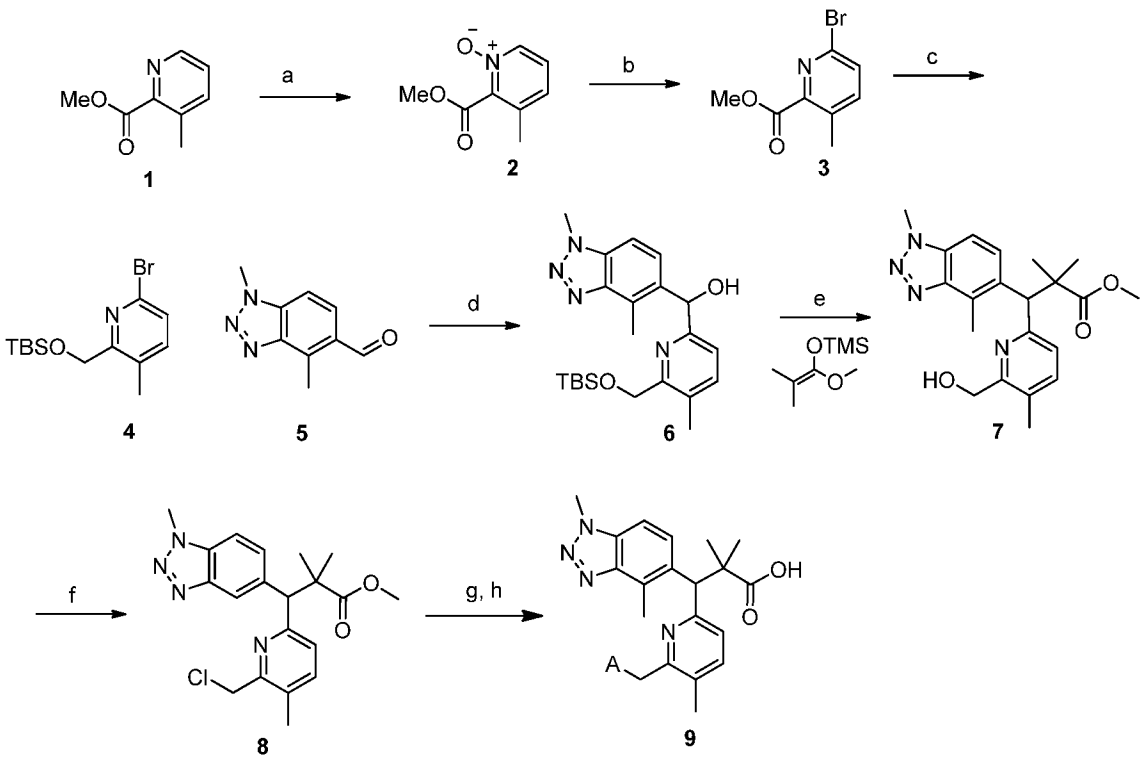
Условия: a) SO_2Cl, DCM b) Zn, TMSCl, ТГФ c) 1, DDQ, DCM, 0°C; 2. SO_2Cl, DCM d) $R_{13}H$, DIPEA, CH_3CN; (или) $R_{13}H$, NaH, DMF e) LiOH, MeOH, ТГФ.

Схема **39** представляет общую схему для получения соединений в соответствии с формулой (I). На схеме **39**, R_2, R_6, R_{13} и A имеют значения, определенные выше. Спирт **1** синтезируют в соответствии со схемой 30. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Обработка спирта **1** тионилхлоридом в DCM дает хлоридное промежуточное соединение **2**. Реакция Реформатского с Zn дает сложный эфир **3**. Удаление защитной группы PMB при помощи DDQ с последующей обработкой тионилхлоридом дает промежуточное соединение **4**. Завершение синтеза можно осуществить путем

замещения хлорида, с последующим гидролизом сложного эфира, с получением соединения **5**

Схема 40



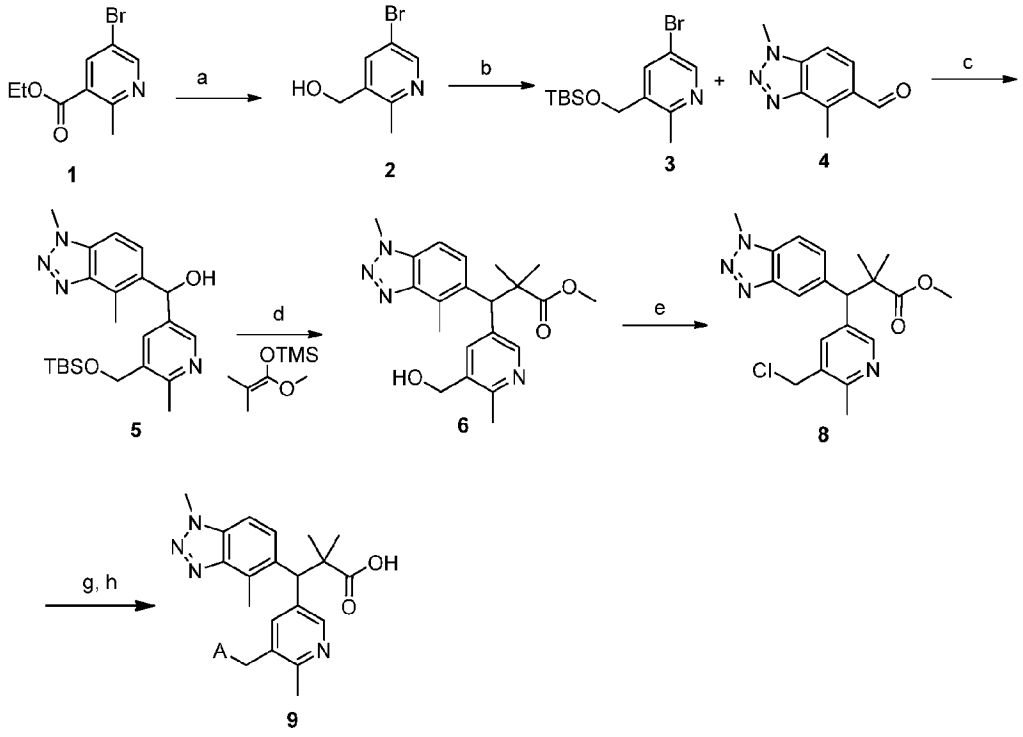
Условия: a) m-CPBA, DCM, 0°C b) $POBr_3$, DCE, 84°C c) 1, LAH, ТГФ, -45°C; 2. Имидазол, TBSCl, DCM; d) nBuLi, диэтиловый эфир, -78°C; e) i) DBU, Cl_3CCN, CH_3CN; ii) Tf_2NH, iii) TBAF, ТГФ, 0°C; e) SO_2Cl, DCM; f) $R_{13}H$, DIPEA, CH_3CN; (или) $R_{13}H$, NaH, DMF; g) LiOH, MeOH, ТГФ.

Схема **40** представляет общую схему для получения соединений в соответствии с формулой (I). На схеме **40**, R_{13} и A имеют значения, определенные выше. Метил 3-метилпиколинат **1** является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Обработка метил 3-метилпиколината **1** при помощи m-CPBA в DCM дает желаемый пиридиноксид **2**. Бромирование соединения 2 фосфорилтрибромидом дает промежуточное соединение бромид 3. Восстановление соединения **3** при помощи LAH, с последующей защитой спирта в виде TBS эфира, дает промежуточное соединение **4**. Сочетание альдегида **5** и бромида **4** можно осуществить через

обработку бромида сначала н-бутиллитием, с последующим добавлением альдегида. Промежуточное соединение бензилового спирта **7** образуется в результате обработки спирт **6a** подходящим силилкетенацеталем в присутствии кислоты Льюиса или через систему основание Бренстеда/кислота Бренстеда в одном сосуде, затем осуществляют удаление защиты при помощи TBAF. Бензиловый спирт **7** можно преобразовать в требуемый хлорид **8** с использованием тионилхлорида. Завершение синтеза можно осуществить путем замещения хлорида, с последующим гидролизом сложного эфира, с получением соединения **9**.

Схема 41



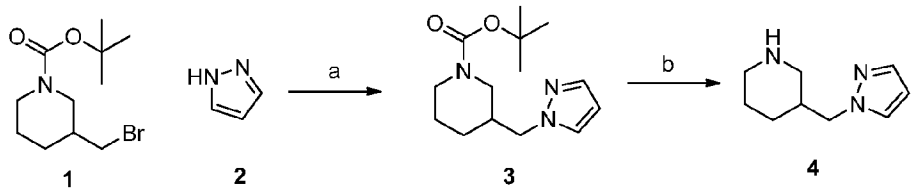
Условия: a) LAH, ТГФ, 0°C; b) Имидазол, TBSCl, DCM; c) nBuLi, диэтиловый эфир, - 78°C; e) i) DBU, Cl_3CCN, CH_3CN; ii) Tf_2NH, iii) TBAF, ТГФ, 0°C; e) SO_2Cl, DCM; f) $R_{13}H$, DIPEA, CH_3CN; (или) $R_{13}H$, NaH, DMF; g) LiOH, MeOH, ТГФ.

Схема **41** представляет общую схему для получения соединений в соответствии с формулой (I). Этил 5-бром-2-метилникотинат **1** является коммерчески доступным. На схеме **41**, R_{13} и A имеют значения, определенные выше. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий

и/или реагентов.

Восстановление этил 5-бром-2-метилникотината **1** осуществляют при помощи LAH. Полученный спирт защищают в виде TBS эфира с получением промежуточного соединения **3**. Сочетание альдегида **4** и бромида **3** можно осуществить через обработку бромида сначала н-бутиллитием, с последующим добавлением альдегида. Промежуточное соединение бензилового спирта **6** образуется в результате обработки спирта **5** подходящим силилкетенацеталем в присутствии кислоты Льюиса или через систему основание Бренстеда/кислота Бренстеда в одном сосуде, затем осуществляют удаление защиты при помощи TBAF. Бензиловый спирт **6** можно преобразовать в требуемый хлорид **7** с использованием тионилхлорида. Завершение синтеза можно осуществить путем замещения хлорида, с последующим гидролизом сложного эфира, с получением соединения **8**

Схема 42



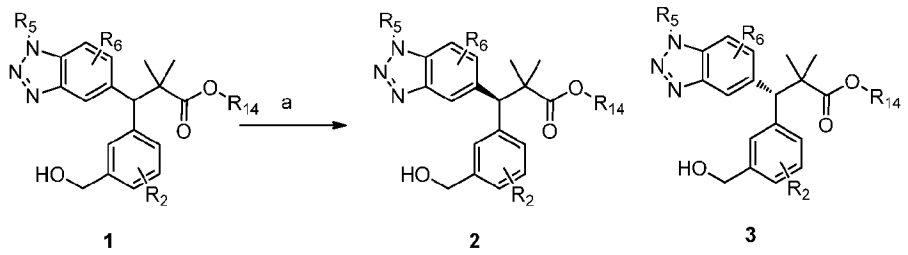
1 **2** **3** **4**

Условия: a) NaH, DMF, микроволновой нагрев 100°C; b) HCl, диоксан

Схема **42** представляет общую схему для получения 3-((1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидина **4**, используемого в изобретении. Трет-Бутил 3-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилат **1** является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Исходя из бромида **1**, замещение бромида пиразолом **2** в присутствии NaH дает Boc-защищенное промежуточное соединение **3**. Удаление Boc группы в кислотных условиях дает продукт **4**.

Схема 43

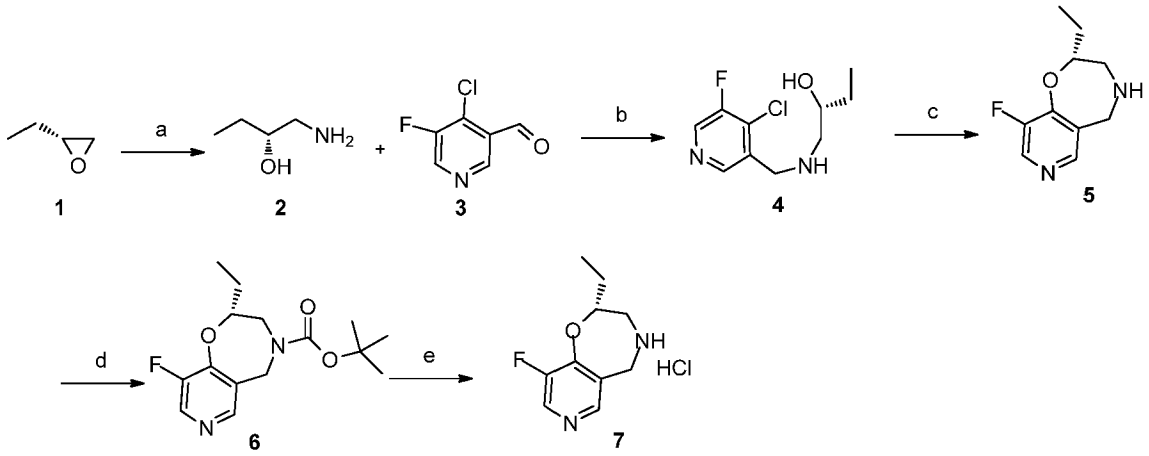


Условия: a) хиральная СКФХ(сверхкритическая флюидная хроматография)

Схема **43** представляет общую схему для получения соединений в соответствии с формулой (I). На схеме **43**, R_2, R_5, R_6 и R_{14} имеют значения, определенные выше. Сложный эфир **1** синтезируют в соответствии со Схемой 30. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Сложный эфир **1** разделяли хиральной СКФХ с получением отдельного энантиомерно чистого продукта **2** и отдельного энантиомерно чистого продукта **3**.

Схема 44

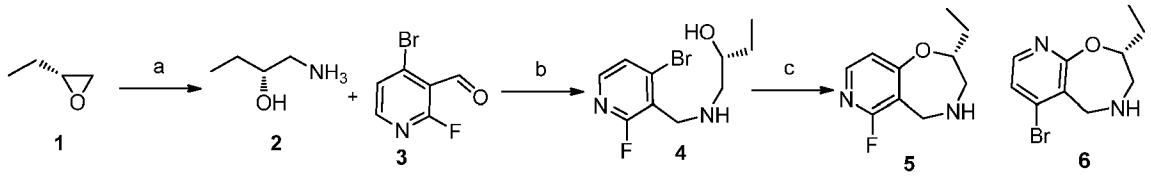


Условия: a) NH_4OH; b) $NaBH_4$, NaOH, MeOH c) KO_tBu, DMSO, 90°C; d) Boc ангидрид, Et_3N, ТГФ; d) HCl, диоксан

Схема **44** представляет общую схему для получения (R)-2-Этил-9-фтор-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорида, используемого в изобретении. 4-Хлор-5-фторникотинальдегид как исходное вещество является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Коммерчески доступный (R)-2-этилоксиран **1** раскрывают при помощи гидроксида аммония с получением (R)-1-аминобутан-2-ола **2**. Восстановительное аминирование коммерчески доступного альдегида **3** при помощи (R)-1-аминобутан-2-ола **2**, с последующим замещением хлорида, обеспечивает требуемое промежуточное соединение **5**. Это соединение затем защищают в виде Boc карбамата для облегчения очистки. Специалистам должно быть понятно, что можно использовать альтернативные защитные группы. Удаление защиты дает требуемый амин **7**.

Схема 45

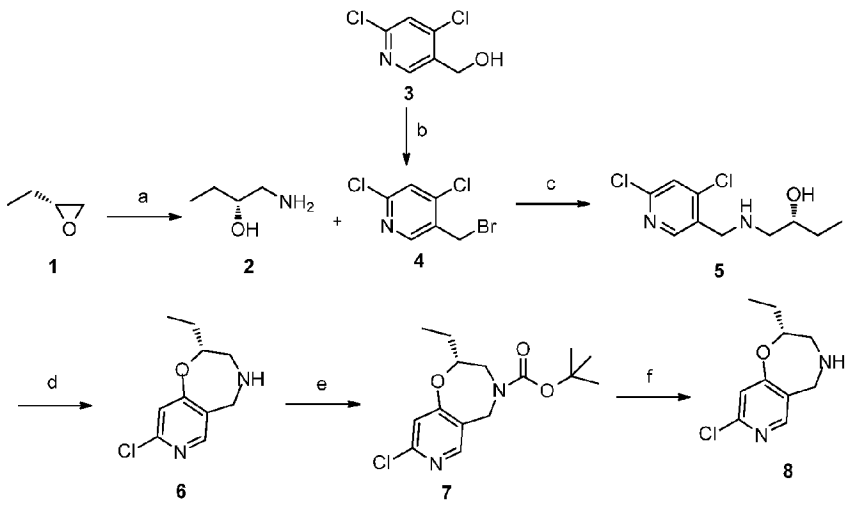


Условия: a) NH_4OH; b) $NaBH_4$, NaOH, MeOH c) Cs_2CO_3, CuI, IPA

Схема **45** представляет общую схему для получения (R)-2-этил-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепина и (R)-6-бром-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепина, используемых в изобретении. 4-Бром-2-фторникотинальдегид как исходное вещество является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Коммерчески доступный (R)-2-этилоксиран **1** раскрывают при помощи гидроксида аммония с получением энантиомерно чистого (R)-1-аминобутан-2-ола **2**. Восстановительное аминирование коммерчески доступного альдегида **3** при помощи (R)-1-аминобутан-2-ола **2**, с последующим замещением галогена, дает амин **5** и амин **6**.

Схема 46

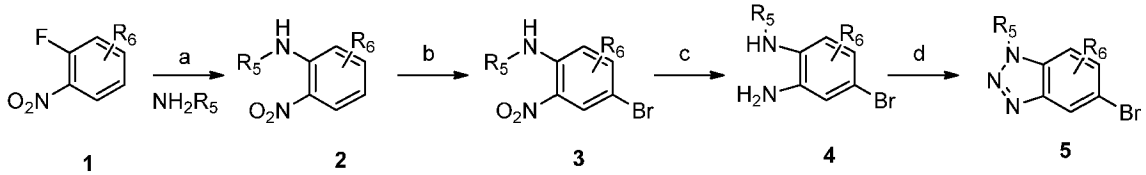


Условия: a) NH_4OH; b) PBr_3, DCM; c) Et_3N, DCM c) KO_tBu, DMSO, 65°C; d) Boc ангидрид, Et_3N, ТГФ; d) HCl, диоксан

Схема **46** представляет общую схему получения (R)-8-хлор-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорида, используемого в изобретении. (4,6-Дихлорпиридин-3-ил)метанол как исходное вещество является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Коммерчески доступный (R)-2-этилоксиран **1** раскрывают при помощи гидроксида аммония с получением (R)-1-аминобутан-2-ола **2**. Бромирование спирта **3** при помощи PBr_3 в DCM дает промежуточное соединение **4**. Алкилирование соединения **4** с использованием (R)-1-аминобутан-2-ола **2**, с последующим замещением хлорида, обеспечивает требуемое промежуточное соединение **6**. Это соединение затем защищают в виде Boc карбамата для облегчения очистки. Специалистам должно быть понятно, что можно использовать альтернативные защитные группы. Удаление защиты дает требуемый амин **8**.

Схема 47

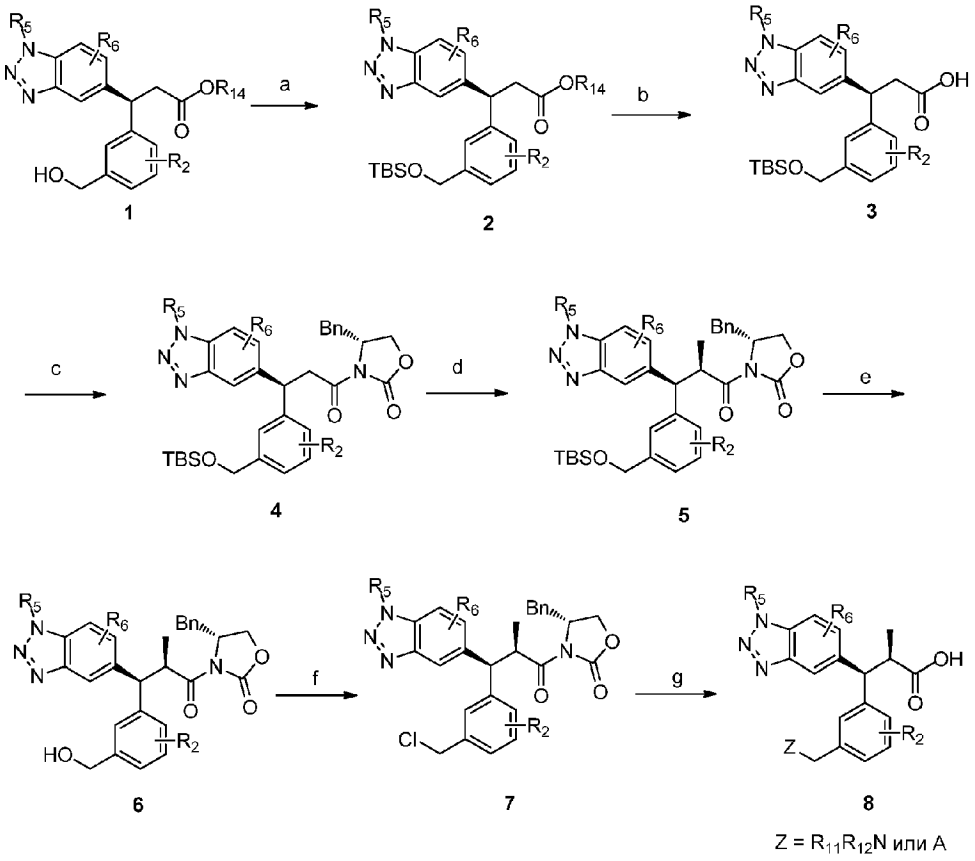


Условия: a) EtOH; b) NBS, DMF; c) никель Ренея в воде, гидразин гидрат, DCE, EtOH, 0°C d) $NaNO_2$, H_2SO_4, H_2O, 0°C

Схема **47** представляет общую схему получения триазола **5**, используемого в изобретении. На схеме xx, R_5 и R_6 имеют значения, определенные выше. Замещенный 1-фтор-2-нитробензол, показанный как исходное вещество, является коммерчески доступным. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Исходя из коммерчески доступного замещенного 1-фтор-2-нитробензола **1**, замещение фторида с использованием подходящего амина, с последующим бромированием при помощи NBS, обеспечивает промежуточное соединение **3**. Восстановление нитро с использованием никеля Ренея в воде обеспечивает анилин **4**. Диазотирование и циклизация обеспечивает требуемый триазол **5**. Завершение получения полностью подготовленного аналога можно осуществить аналогично тому, как показано на схеме **23**.

Схема 48



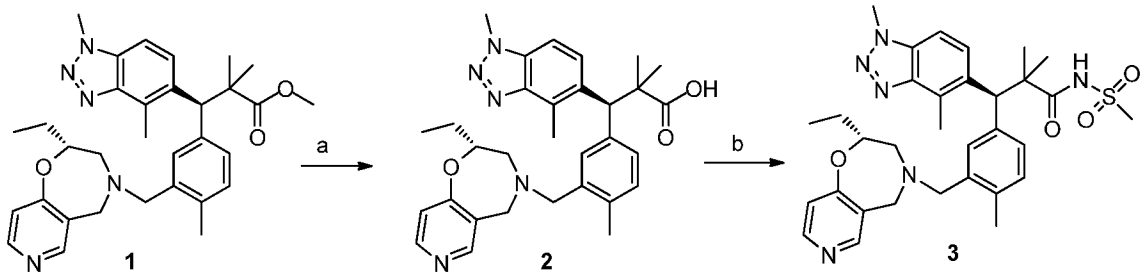
Условия: a) TBSCl, имидазол, DCM; b) NaOH, вода (или) H_2 10% Pd-C, Et_3N, EtOAc; c) CDI, DBU, (R)-4-бензилоксазолидин-2-он, ТГФ, MeCN; d) NaHMDS, MeI, ТГФ; e) HCl, MeOH; f) $SOCl_2$, DCM g)

(i) $R_{11}R_{12}NH$, TEA, MeCN; (или) A, NaH (ii) LiOH, H_2O_2, ТГФ, H_2O

Схема **48** представляет общую схему получения соединений в соответствии с формулой (I). На схеме **48**, R_2, R_5, R_6, R_{14}, A и Z имеют значения, определенные выше. Исходное вещество **1** можно синтезировать из легко доступных веществ. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Обработка соединения **1** трет-бутилдиметилсилилхлоридом и имидазолом обеспечивает силиловый эфир **2**. Преобразование сложного эфира в кислоту можно осуществить либо через гидролиз в щелочных условиях, таких как NaOH и вода с подходящим со-растворителем, либо в случае, когда R_{14} представляет собой бензильную группу, через гидрирование с 10% Pd-C с получением кислоты **3**. Обработка карбонилдиимидазола в тетрагидрофуране с последующим взаимодействием с 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном и (R)-4-бензилоксазолидин-2-оном обеспечивает соединение **4**. Образование енолята при помощи бис(триметилсилил)амида натрия и стереоселективного захвата метилиодидом дает соединение **5**. Удаление трет-бутилдиметилсилилового эфира при помощи HCl дает бензиловый спирт **6**, который преобразовывают в требуемый хлорид с использованием тионилхлорида. Синтез можно завершить, как описано выше, через взаимодействие с подходящим амином с последующим преобразованием сложного эфира в кислоту **8**.

Схема 49



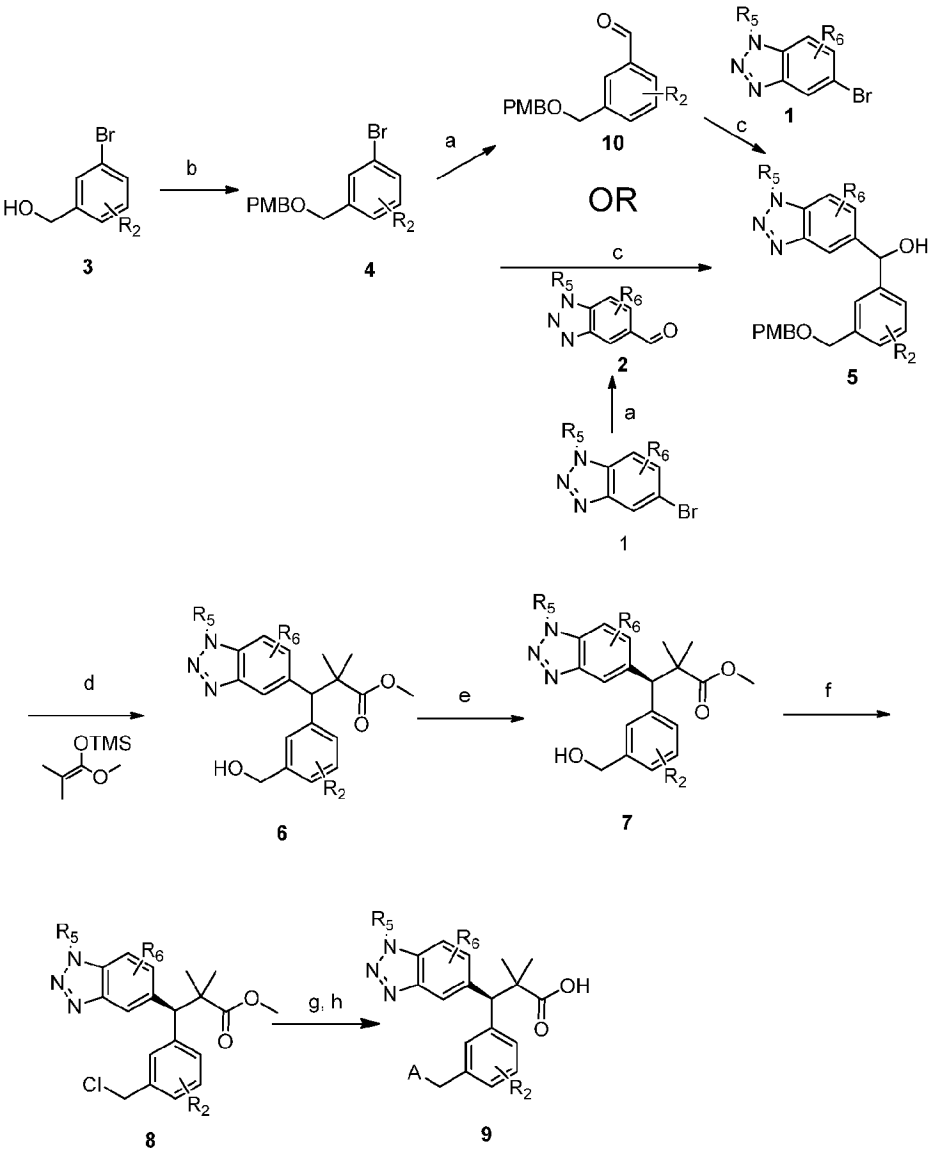
Условия: a) LiOH, MeOH, H_2O; b) NH_2SO_2Me, EDC, DMAP, DIEA, DCM

Схема **49** представляет общую схему для получения ацилсульфонамида **3**, используемого в изобретении. Исходное вещество **1** можно синтезировать из легко доступных веществ.

Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Преобразование сложного эфира **1** в кислоту **2** можно осуществить через гидролиз в щелочных условиях, таких как LiOH и вода с подходящим со-растворителем. Синтез можно завершить путем сочетания кислоты **2** с метансульфонамидом в присутствии EDC и DMAP с получением соединения **3**. Специалистам должно быть понятно, что можно использовать альтернативные реагенты для сочетания.

Схема 50



Условия: a) n-BuLi, DMF, ТГФ b) NaH, PMBCl, DMF c) t-BuLi или n-BuLi, ТГФ d) $TiCl_4$, DCM (или) (i) DBU, Cl_3CCN, CH_3CN; ii) Tf_2NH, iii) DDQ, DCM/H_2O e) хиральная СКФХ; f) SO_2Cl, DCM g) $R_{13}H$,

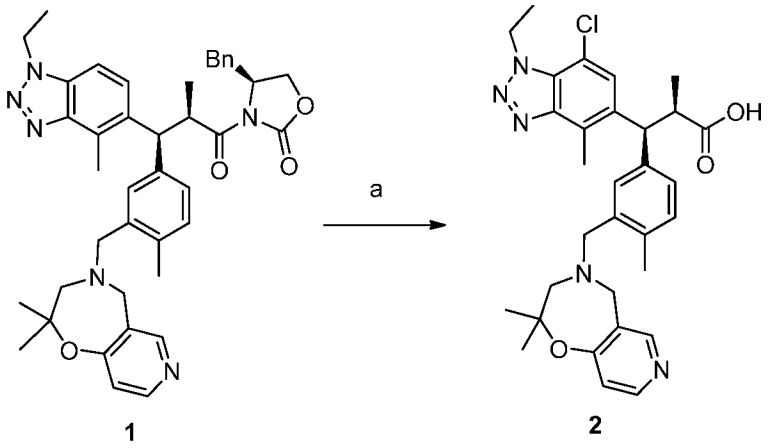
DIPEA, CH_3CN; (или) $R_{13}H$, NaH, DMF h) LiOH, MeOH, ТГФ.

Схема **50** представляет общую схему получения соединений в соответствии с формулой (I). На схеме **50**, R_2, R_5, R_6 и A имеют значения, определенные выше. Триазол **1** либо является коммерчески доступным, либо может быть синтезирован из легко доступных веществ. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Обработка триазола **1** н-бутиллитием и DMF в присутствии подходящего растворителя дает желаемый альдегидный продукт **2**. Связывающий партнер для альдегида **2** получают, сначала защищая бензиловый спирт **3** в виде его пара-метоксибензилового эфира. Должно быть понятно, что возможны альтернативные защитные группы. Сочетание альдегида **2** и бромида **4** можно осуществить через обработку бромида сначала трет-бутиллитием или н-бутиллитием, с последующим добавлением альдегида. Однако специалистам будет понятно, что другие альдегиды, такие как замещенный фенилальдегид, также можно использовать. Промежуточное соединение бензилового спирта **6** получают обработкой спирта **5** подходящим силилкетенацеталем в присутствии кислоты Льюиса или через систему основание Бренстеда/кислота Бренстеда в одном сосуде, с последующим удалением защиты при помощи DDQ. Бензиловый спирт **6** разделяют хиральной SFC с получением отдельного энантиомерно чистого продукта **7**. Спирт **7** можно преобразовать в требуемый хлорид **8** с использованием тионилхлорида. Завершение синтеза можно осуществить путем замещения хлорида, с последующим гидролизом сложного эфира, с получением **9**

Специалистам также должно быть понятно, что промежуточное соединение **5** можно получить путем сочетания бромида **1** с альдегидом **10**.

Схема 51

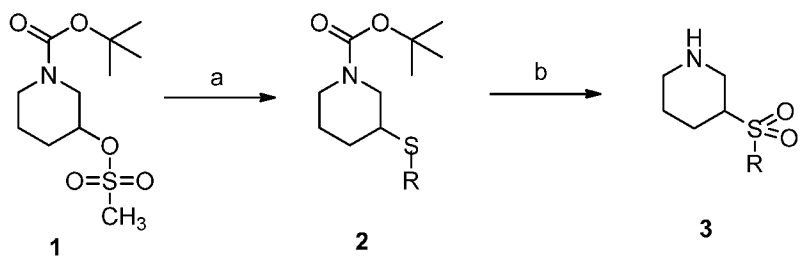


Условия: a) LiOH, H_2O_2, ТГФ, H_2O, HCl

Схема **51** представляет общую схему для получения кислоты **2**, используемой в изобретении. Исходное вещество **1** можно синтезировать из легко доступных веществ. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Гидролиз сложного эфира **1** с использованием LiOH и пероксида и затем гашение с использованием HCl дает кислоту **2**.

Схема 52



Условия: a) RSH, NaH, DMF; b) (i) mCPBA, DCM (ii) HCl (4 M в диоксане), DCM

Схема **52** представляет общую схему для получения 3-сульфон-замещенного 1-пиперидина, используемого в изобретении. В этом способе, получение трет-бутил 3-мезилпиперидин-1-карбоксилата, показанного как исходное вещество, описано выше. Реакционные условия такие, как описанные выше на схеме; однако специалистам будет понятно, что возможны некоторые модификации используемых реакционных условий и/или реагентов.

Исходный трет-бутил 3-мезилпиперидин-1-карбоксилат **1** обрабатывают тиолом в условиях NaH с получением промежуточного соединения сульфида **2**. Последующее окисление сульфида в сульфон

и затем удаление защитной трет-бутилкарбоксилатной группы давало требуемый пиперидин **3.**

Биологическая активность

Как указано выше, соединения в соответствии с формулой I являются регуляторами NRF2 и полезны в лечении или профилактике заболеваний человека, которые демонстрируют компоненты окислительного стресса, таких как респираторные и нереспираторные расстройства, включающие COPD, астму, фиброз, хроническую астму и острую астму, легочное заболевание вследствие воздействия окружающей среды, острую легочную инфекцию, хроническую легочную инфекцию, дефицит α1 антитрипсина, кистозный фиброз, аутоиммунные заболевания, диабетическую нефропатию, хроническое почечное заболевание, сепсис-индуцированное острое почечное поражение, острое почечное поражение (AKI), заболевание или нарушение функции почек, наблюдаемое при трансплантации почки, легочную артериальную гипертензию, атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность, болезнь Паркинсона (PD), болезнь Альцгеймера (AD), наследственную атаксию Фридрейха (FA), амиотрофический боковой склероз (ALS), рассеянный склероз (MS), воспалительное заболевание кишечника, рак толстой кишки, неоваскулярную (сухую) AMD и неоваскулярную (влажную) AMD, поражение глаз, эндотелиальную корнеальную дистрофию Фукса (FECD), увеит или другие воспалительные состояния глаз, неалкогольный стеатогепатит (NASH), токсин-индуцированное заболевание печени (например, ацетаминофен-индуцированное заболевание печени), вирусный гепатит, цирроз, псориаз, дерматит/местные эффекты облучения, иммуносупрессию в результате облучения, преэклампсию и высотную болезнь.

Биологическую активность соединений в соответствии с формулой I можно определить с использованием любого подходящего анализа для определения активности соединения-кандидата в качестве NRF2 антагониста, а также ткани и in vivo моделей.

Биологическая активность соединений формулы (I) продемонстрирована следующими испытаниями.

BEAS-2B NQO1 MTT АНАЛИЗ

NAD(P)H: хинон-оксидоредуктаза 1 (NQO1), также называемая DT-диафоразой, представляет собой гомодимерный FAD-содержащий фермент, который катализирует обязательные NAD(P)H-зависимые двухэлектронные восстановления хинонов и защищает клетки от токсических и неопластических эффектов свободных радикалов и активных форм кислорода, возникающих в результате одноэлектронных восстановлений. Транскрипция NQO1 точно регулируется Nrf2, и, таким образом, активность NQO1 является хорошим маркером для активации Nrf2. В день 1 замороженные клетки BEAS-2B (ATCC) оттаивают на водяной бане, подсчитывают и повторно суспендируют при концентрации 250000 клеток/мл. Пятьдесят микролитров клеток высевают в 384-луночные черные планшеты с прозрачным дном. Планшеты инкубируют при 37°C, 5% CO_2 в течение ночи. В день 2 планшеты центрифугируют и к клеткам добавляют 50 нл соединения или контролей. Планшеты затем инкубируют при 37°C, 5% CO_2 в течение 48 часов. В день 4 среду аспирируют из планшета и неочищенные клеточные лизаты получают путем добавления 13 мкл 1X буфера для лизиса Cell Signaling Technologies с 1 таблеткой Complete Mini ингибитора протеазы без EDTA (Roche) для каждых 10 мл буфера для лизиса. После лизиса планшеты инкубируют в течение 20 минут при комнатной температуре. Два микролитра лизата удаляют для использования в анализе Cell Titer Glo (Promega) и получают MTT коктейль (Prochaska et. al. 1998) для измерения активности NQO1. Пятьдесят микролитров MTT коктейля добавляют в каждую лунку, планшет центрифугируют и анализируют на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer) с использованием поглощения при 570 нм в течение 30 минут. Образование продукта измеряют кинетически и EC_{50} индукции специфической активности NQO1 рассчитывают путем построения графика изменения поглощения (дельта OD/мин) против log концентрации соединения с последующей 3-параметрической подгонкой.

Все примеры, описанные в настоящей заявке, обладают специфической ферментативной активностью NQO1 в клетках BEAS-2B

со значениями EC_{50} в диапазоне >10мкМ-<1нМ, если не указано иное (см. таблицу ниже). Значения EC_{50} указаны следующим образом: EC_{50} <1нМ (+++++), EC_{50} 10нМ-1нМ (++++), EC_{50} 10-100нМ (+++), EC_{50} 100нМ-1мкМ (++), EC_{50} 1-10мкМ (+), EC_{50} >10мкМ (-) или не определяли (ND).

Пр. №	EC50	Пр. №	EC50	Пр. №	EC50	Пр. №	EC50	Пр. №	EC50
1	+	30	++++	59	+++	88	++	117	+
2	++	31	+++++	60	+++	89	+++	118	+
3	+	32	++++	61	+++	90	+++	119	+++
4	+	33	+++	62	+++	91	++	120	++++
5	+++	34	++	63	+++	92	+	121	+++++
6	++	35	++++	64	+++	93	++++	122	+++
7	+	36	++++	65	+++	94	++++	123	+++
8	++++	37	+	66	+++	95	++	124	+++
9	+	38	+++	67	+++	96	++	125	++
10	+	39	+++	68	+++	97	++	126	++++
11	+	40	+++	69	+++	98	++	127	+++
12	++	41	++	70	+++	99	+	128	+
13	+	42	++	71	++	100	+++	129	++
14	+	43	+	72	+	101	+++++	130	++
15	+	44	+++	73	++	102	+++++	131	++
16	+	45	++	74	++	103	+++++	132	+
17	+	46	++	75	++	104	++++	133	++
18	+	47	++	76	++	105	+++	134	++
19	+	48	++	77	+	106	++	135	+++
20	++	49	++	78	+	107	+++	136	+++
21	+	50	+++	79	+	108	+	137	++
22	++++	51	++	80	+++	109	++	138	+
23	+++	52	++++	81	+++	110	+++++	139	+
24	+++++	53	++	82	+++	111	+++	140	+
25	+++++	54	+++	83	++	112	++	141	+
26	++++	55	+++	84	++	113	++	142	++
27	++	56	+++	85	++	114	++	143	+
28	+++++	57	+++	86	++	115	+	144	++
29	+++++	58	+++	87	+++	116	+	145	++
146	+++	147	+	148	++	149	++	150	+++++
151	++++	152	+	153	+	154	++	155	+++
156	+++	157	++	158	+	159	+	160	+
161	+	162	++	163	+	164	++	165	++++
166	+++	167	+++	168	+++	169	+++	170	+++

171	+++	172	+++	173	+++	174	+++	175	+++
176	+++	177	+++	178	+++	179	+++	180	+++
181	+++	182	++	183	+++	184	++	185	+++
186	++	187	++	188	+++++	189	++++	190	++++
191	++++	192	++++	193	++++	194	+++	195	+++
196	++++	197	+++	198	+++	199	+++	200	+++
201	++	202	+++	203	+++	204	++	205	++
206	++++	207	+++	208	++++	209	++++	210	+++
211	+++	212	+++	213	++	214	++	215	+
216	++++	217	+++	218	++++	219	++++	220	+++
221	+++	222	+++++	223	++++	224	++	225	+++
226	+++	227	++	228	++	229	++++	230	++++
231	++	232	++	233	+	234	+	235	+++++
236	+++++	237	+++++	238	++++	239	+++++	240	++++
241	+++++	242	+++	243	++	244	+++	245	+++
246	++	247	++++	248	+++	249	++++	250	+++
251	++++	252	+++	253	+++++	254	++++	255	+++
256	+++	257	++	258	+++	259	++	260	++
261	++	262	+++	263	+++	264	+		

* в некоторых определениях EC_{50} значения были > 10 мкМ

[#] в некоторых определениях EC_{50} значения были < 170 пМ

NRF2-Keap1 FP Анализ

Одна модель взаимодействия Nrf2-Keap1 - через два сайта связывания в Neh2 домене на Nrf2. Эти два сайта указаны как DLG связывающий мотив (домен "защелка", мкМ аффинность) и ETGE связывающий мотив (шарнирный домен, нМ аффинность). Белок Keap1 состоит из N-концевой области (NTR), широкого комплекса, домена по типу трамвайных рельсов и brick a' brac домена (BTB), промежуточной области (IVR), домена двойного глицинового повтора (DGR или Kelch) и С-концевой области. DLG и ETGE мотивы Neh2 домена Nrf2 связываются с Kelch доменом Keap1 с разной аффиностью. В анализе Keap1 Kelch методом поляризации флуоресценции (FP) используют TAMRA-меченный 16-мерный пептид (AFFAQLQLDEETGEFL), содержащий ETGE мотив Nrf2 и Kelch домен (321-609) Keap1. Анализ определяет, препятствует ли соединение связыванию между Keap1 (361-609) и TAMRA-меченным пептидом. Связывание TAMRA-меченого Nrf2-пептида с Keap1 (321-609) приводит к высокому FP сигналу. Если соединение препятствует

связыванию между пептидом и белком, это приведет к уменьшению оцениваемого сигнала. Таким образом, оцениваемый сигнал обратно пропорционален ингибированию связывания.

FP анализ:

Кривые доза-ответ 100 нл 100X соединения (серийные 3-кратные разведения) в DMSO получают с использованием системы работы с жидкостями Echo (Labcyte) в 384-луночных черных аналитических планшетах малого объема (Greiner, #784076), с DMSO в колонках 6 и 18. Наивысшая концентрация соединения присутствует в колонках 1 и 13. Keap1 (321-609) разбавляют до 40нМ (2×) в 1X буфере для анализа (50 мМ Tris, pH 8,0, 100мМ NaCl, 5мМ $MgCl_2$, 1мМ DTT, 2мМ CHAPS и 0,005% BSA) и добавляют 5 мкл с использованием Multidrop Combi (Thermo Electron Corporation), снабженного дозатором с металлическим наконечником, во все лунки планшета с соединением, кроме колонки 18. В колонку 18 добавляют только 5 мкл буфера для анализа. Сразу же во все лунки планшета добавляют 5 мкл 16 нМ (2X) Tamra-меченного пептида (AFFAQLQLDEETGEFL, 21st Century Biochemicals). Планшеты центрифугируют при 500 об/мин в течение 1 минуты, инкубируют в течение 1 часа при комнатной температуре и считывают на Analyst GT (Molecular Devices), снабженном фильтрами возбуждения (530/25нм) и эмиссии (580/10нм), рассчитанными для зондов Tamra. В Analyst также используют 561 нм дихроическое зеркало. Конечные анализируемые концентрации Keap1 (321-609) и Tamra-меченного пептида составляют 20 нМ и 8 нМ, соответственно. Измерения флуоресценции, представленные как mP, используют при преобразовании данных. Активность соединения рассчитывают на основании процента ингибирования, нормализованного против контролей в анализе (Контроль 1 содержит Tamra пептид и Keap1 (321-609) вместе (0% ответ), и контроль 2 содержит только Tamra пептид (100% ответ)). Анализ данных осуществляют с использованием пакета программ Abase XE (Surrey, United Kingdom. % ингибирования рассчитывают при помощи уравнения:

100-(100×((ответ соединения-средний контроль 2)/(средний

контроль 1-средний контроль2))). Для вычисления значений pIC_{50}, Abase XE использует четырехпараметрическое уравнение.

Все примеры, описанные в настоящей заявке, обладают активностью в Keap1/Nrf2 FP анализе.

NRF2-Keap1 TR-FRET анализ

В NRF2-Keap1 TR-FRET анализе (резонансный перенос энергии флуоресценции с разрешением по времени) используют полноразмерный Nrf2 белок и полноразмерный Keap1 белок (Keap1 существует в виде димера). Анализ определяет способность соединения препятствовать связыванию FlagHis-меченного Keap1 с биотинилированным Avi-меченным NRF2 белком. Биотин-NRF2 связывается со стрептавидин-европием (компонент смеси для детекции) и Keap1-FlagHis распознается анти-Flag APC (аллофикоцианин) антителом (также компонент смеси для детекции). Если связывание происходит между этими двумя белками, будет наблюдаться перенос энергии от Eu+3 (донор) при 615 нм к APC (акцептор) при 665 нм. Потенциальный ингибитор Keap1 будет вызывать уменьшение TR-FRET сигнала, препятствуя связыванию Keap1 с NRF2.

Кривые доза-ответ для 100 нанолитров 100X соединения (серийные 3-кратные разведения) в DMSO получают с использованием системы работы с жидкостями Echo (Labcyte) в 384-луночных черных аналитических планшетах малого объема (Greiner, #784076), с DMSO в колонках 6 и 18. Наивысшая концентрация соединения присутствует в колонках 1 и 13. Все реагенты разбавляют в буфере для анализа (50 мМ Tris, pH 8,0, 5 мМ MgCl2, 100 мМ NaCl, 0,005% BSA, 1 мМ DTT и 2 мМ CHAPS). BSA, DTT и CHAPS добавляют к буферу для анализа в день анализа. С использованием Multidrop Combi (Thermo Electron Corporation), снабженного дозатором с металлическим наконечником, 5 мкл 25 нМ Keap1-FlagHis белка добавляют во все лунки планшета с соединением, кроме колонки 18. В лунки в колонке 18 добавляют вместо этого только 5 мкл буфера для анализа. Планшеты центрифугируют при 500 об/мин в течение 1 минуты, закрывают крышкой и инкубируют при 37°C в течение 2,25 часа. Планшеты затем извлекают из инкубатора и дают охладиться

до комнатной температуры в течение 15 минут. Пять микролитров 50 нМ биотин-NRF2 белка затем добавляют во все лунки планшетов и планшеты центрифугируют при 500 об/мин в течение 1 минуты, с последующей инкубацией при 4°C в течение 1,25 часа. Планшетам затем дают нагреться до комнтаной температуры в течение 15 минут, с последующим добавлением 10 мкл смеси для детекции (1 нМ Стрептавидина Eu+ W1024 и 5 мкг/мл мышиного анти-DYKDDDDK IgG конъюгированного с SureLight APC антителом; оба от Columbia Biosciences) во все лунки. Планшеты центрифугируют при 500 об/мин в течение 1 минуты, инкубируют в течение 1 часа при комнатной температуре и считывают на планшет-ридере Envision с использованием фильтра возбуждения 320 нм и фильтров эмиссии 615 нм и 665 нм. Ответ соединения (% ингибирования) и активность (pIC50) рассчитывают на основании отношения двух эмиссий (665 нм/615 нм) и затем преобразованные данные нормализуют против контролей в анализе (контроль 1=1% DMSO в присутствии NRF2 и Keap1 белка, и контроль 2=1% DMSO в отсутствие белка). Анализ данных осуществляют с использованием пакета программ Abase XE (Surrey, United Kingdom). % ингибирования рассчитывают из отношения (преобразованных) данных при помощи уравнения:

100-(100×((ответ соединения-средний контроль 2)/(средний контроль 1-средний контроль 2))).

Для вычисления значений pIC_{50}, Abase XE использует четырехпараметрическое уравнение.

Способы применения

Соединения формулы (I) являются полезными в лечении респираторных и нереспираторных расстройств, включающих COPD, астму, фиброз, хроническую астму, острую астму, легочное заболевание вследствие воздействия окружающей среды, острую легочную инфекцию, хроническую легочную инфекцию, дефицит α1 антитрипсина, кистозный фиброз, аутоиммунные заболевания, диабетическую нефропатию, хроническое почечное заболевание, сепсис-индуцированное острое почечное поражение, острое почечное поражение (AKI), заболевание или нарушение функции почек, наблюдаемое при трансплантации почки, легочную артериальную

гипертензию, атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, репарацию миокарда, ремоделирование сердца, сердечные аритмии, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, диабетическую кардиомиопатию, болезнь Паркинсона (PD), болезнь Альцгеймера (AD), наследственную атаксию Фридрейха (FA), амиотрофический боковой склероз (ALS), рассеянный склероз (MS), воспалительное заболевание кишечника, рак толстой кишки, неоваскулярную (сухую) AMD и неоваскулярную (влажную) AMD, поражение глаз, эндотелиальную корнеальную дистрофию Фукса (FECD), увеит или другие воспалительные состояния глаз, неалкогольный стеатогепатит (NASH), токсин-индуцированное заболевание печени (например, ацетаминофен-индуцированное заболевание печени), вирусный гепатит, цирроз, псориаз, дерматит/местные эффекты облучения, иммуносупрессию в результате облучения, преэклампсию и высотную болезнь, указанные расстройства лечат путем введения человеку, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I). Соответственно, в другом аспекте изобретение направлено на способы лечения таких состояний.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) являются полезными в лечении респираторных расстройств, включая COPD, астму, включая хроническую астму и острую астму.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) являются полезными в лечении гипертензии, сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, репарации миокарда, ремоделирования сердца, сердечных аритмий, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и диабетической кардиомиопатии.

Способы лечения по настоящему изобретению включают введение безопасного и эффективного количества соединения в соответствии с формулой I или его фармацевтически-приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту.

В контексте настоящей заявки, "лечить" в отношении состояния означает: (1) улучшение или предотвращение состояния

или одного или нескольких биологических проявлений состояния, (2) вмешательство в (a) одну или несколько точек в биологическом каскаде, который приводит или является ответственным за состояние, или (b) одно или несколько из биологических проявлений этого состояния, (3) облегчение одного или нескольких из симптомов или эффектов, связанных с состоянием, или (4) замедление прогрессирования состояния или одного или нескольких из биологических проявлений состояния.

Специалисту в данной области будет понятно, что "профилактика" не является абсолютным термином. В медицине подразумевается, что "профилактика" относится к профилактическому введению лекарственного средства для существенного уменьшения вероятности развития или тяжести состояния или его биологического проявления или для задержки возникновения такого состояния или его биологического проявления.

В контексте настоящей заявки, "безопасное и эффективное количество", в отношении соединения по настоящему изобретению или другого фармацевтически-активного средства, означает количество соединения, достаточное для лечения состояния пациента, но достаточно низкое, чтобы избежать серьезных побочных эффектов (при разумном соотношении польза/риск), в рамках здравого медицинского суждения. Безопасное и эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от конкретного выбранного соединения (например, учитывая активность, эффективность и период полужизни соединения); выбранного пути введения; требующего лечения состояния; тяжести требующего лечения состояния; возраста, размера, массы тела и физического состояния пациента, для которого требуется лечение; истории болезни пациента, подлежащего лечению; длительности лечения; характера сопутствующей терапии; ожидаемого терапевтического эффекта; и подобных факторов, но, тем не менее, может быть легко определено специалистом в данной области.

В контексте настоящей заявки, "пациент" относится к человеку или другому животному.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить любым

подходящим путем введения, включая как системное введение, так и местное введение. Системное введение включает пероральное введение, парентеральное введение, трансдермальное введение, ректальное введение и введение путем ингаляции. Парентеральное введение относится к путям введения, отличным от энтерального, трансдермального или ингаляции, и обычно осуществляется путем инъекции или инфузии. Парентеральное введение включает внутривенную, внутримышечную и подкожную инъекцию или инфузию. Ингаляция относится к введению в легкие пациента либо путем вдыхания через рот, либо через носовые проходы. Местное введение включает нанесение на кожу, а также внутриглазное, внутриушное, внутривагинальное и интраназальное введение.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить один раз или в соответствии со схемой введения, где количество доз вводят с различными интервалами времени в течение определенного периода времени. Например, дозы можно вводить один, два, три или четыре раза в сутки. Дозы можно вводить до тех пор, пока не будет достигнут ожидаемый терапевтический эффект, или без ограничения во времени для поддержания ожидаемого терапевтического эффекта. Подходящие схемы введения для соединения по настоящему изобретению зависят от фармакокинетических свойств этого соединения, таких как абсорбция, дистрибуция и период полужизни, которые специалист в данной области сможет определить. Кроме того, подходящие схемы введения, включая продолжительность введения, для соединения по настоящему изобретению зависят от требующего лечения состояния, тяжести требующего лечения состояния, возраста и физического состояния подлежащего лечению пациента, истории болезни пациента, подлежащего лечению, характера сопутствующей терапии, ожидаемого терапевтического эффекта и подобных факторов в пределах знаний и опыта специалиста в данной области. Для таких специалистов также будет понятно, что подходящие схемы введения могут требовать корректировки с учетом реакции отдельного пациента или с течением времени, поскольку для индивидуального пациента требуется изменение.

Обычные суточные дозы могут варьироваться в зависимости от

конкретного выбранного пути введения. Типичные дозы для перорального введения находятся в диапазоне от 1 мг до 1000 мг на человека в сутки. Предпочтительные дозы составляют 1-500 мг один раз в сутки, более предпочтительно 1-100 мг на человека в сутки. Дозы для внутривенного введения находятся в диапазоне от 0,1-000 мг/день, предпочтительно 0,1-500 мг/день и более предпочтительно 0,1-100 мг/день. Суточные дозы для ингаляции находятся в диапазоне от 10 мкг - 10 мг/день, предпочтительно 10 мкг - 2 мг/день, и более предпочтительно 50 мкг - 500 мкг/день.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде пролекарств. В контексте настоящей заявки, "пролекарство" соединения по настоящему изобретению представляет собой функциональное производное соединения, которое при введении пациенту в конечном итоге высвобождает соединение по настоящему изобретению *in vivo*. Введение соединения по настоящему изобретению в качестве пролекарства может позволить квалифицированному специалисту выполнить одно или несколько из следующих действий: (a) модифицировать начало действия соединения in vivo; (b) изменить продолжительность действия соединения in vivo; (c) модифицировать транспорт или дистрибуцию соединения in vivo; (d) модифицировать растворимость соединения in vivo; и (e) преодолеть побочный эффект или другие трудности, связанные с введением соединения. Типичные функциональные производные, используемые для получения пролекарств, включают модификации соединения, которые химически или ферментативно расщепляются in vivo. Такие модификации, которые включают получение фосфатов, амидов, простых эфиров, сложных эфиров, тиоэфиров, карбонатов и карбаматов, хорошо известны специалистам в данной области.

Композиции

Соединения по настоящему изобретению обычно, но не обязательно, должны быть сформулированы в фармацевтические композиции перед введением пациенту. Следовательно, в другом аспекте настоящее изобретение направлено на фармацевтические композиции, включающие соединение по настоящему изобретению и один или несколько фармацевтически-приемлемых эксципиентов.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены и упакованы в нерасфасованной форме, из которой можно извлечь безопасное и эффективное количество соединения по настоящему изобретению и затем дать пациенту, напрмер, как в случае порошков или сиропов. Альтернативно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены и упакованы в виде дозированной лекарственной формы, где каждая физически дискретная единица содержит безопасное и эффективное количество соединения по настоящему изобретению. Когда они получены в виде дозированной лекарственной формы, фармацевтические композиции по настоящему изобретению обычно содержат от 1 мг до 1000 мг.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению обычно содержат одно соединение по настоящему изобретению. Однако, в некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат более чем одно соединение по настоящему изобретению. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат два соединения по настоящему изобретению. Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут необязательно дополнительно включать одно или несколько дополнительных фармацевтически активных соединений.

В контексте настоящей заявки "фармацевтически-приемлемый эксципиент" означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или растворитель, используемый для придания формы или консистентности фармацевтической композиции. Каждый эксципиент должен быть совместим с другими ингредиентами фармацевтической композиции при смешивании, чтобы избежать взаимодействий, которые могли бы существенно снизить эффективность соединения по настоящему изобретению при введении пациенту, и взаимодействий, которые приводят к фармацевтическим композициям, которые не являются фармацевтически приемлемыми. Кроме того, каждый эксципиент обязательно должен иметь достаточно высокую чистоту, чтобы сделать его фармацевтически приемлемым.

Соединение по настоящему изобретению и фармацевтически

приемлемый эксципиент или эксципиенты обычно должны быть сформулированы в лекарственную форму, адаптированную для введения пациенту желаемым способом введения. Например, лекарственные формы включают формы, адаптированные для (1) перорального введения, такие как таблетки, капсулы, каплеты, пилюли, пастилки, порошки, сиропы, эликсиры, суспензии, растворы, эмульсии, саше и облатки; (2) парентерального введения, такие как стерильные растворы, суспензии и порошки для восстановления; (3) трансдермального введения, такие как трансдермальные пластыри; (4) ректального введения, такие как суппозитории; (5) ингаляции, такие как сухие порошки, аэрозоли, суспензии и растворы; и (6) местного введения, такие как кремы, мази, лосьоны, растворы, пасты, спреи, пены и гели.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты будут варьироваться в зависимости от конкретной выбранной лекарственной формы. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны для определенной функции, которую они могут выполнять в композиции. Например, некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны на основании их способности облегчать получение однородных лекарственных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны на основании их способности облегчать получение стабильных лекарственных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны на основании их способности облегчать перенос или транспорт соединения или соединений по настоящему изобретению после введения пациенту из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны на основании их способности улучшать соблюдение пациентом режима лечения.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают следующие виды эксципиентов: разбавители, наполнители, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, агенты скольжения, агенты гранулирования, агенты покрытия, увлажняющие агенты, растворители, со-растворители, суспендирующие агенты, эмульгаторы, подсластители, отдушки, ароматизаторы, красители,

антислеживающие агенты, влагоудерживающие вещества, хелатирующие агенты, пластификаторы, повышающие вязкость агенты, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и буферные агенты. Специалисту в данной области будет понятно, что некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут выполнять более чем одну функцию и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от того, какое количество эксципиента присутствует в композиции и какие другие ингредиенты присутствуют в композиции.

Квалифицированные специалисты обладают знаниями и навыками в данной области техники, позволяющими им выбирать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты в соответствующих количествах для использования в изобретении. Кроме того, имеется ряд ресурсов, которые доступны квалифицированному специалисту, которые описывают фармацевтически приемлемые эксципиенты и могут быть полезны при выборе подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов. Примеры включают Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) и The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association и the Pharmaceutical Press).

Фармацевтические композиции по изобретению получают с использованием процедур и способов, известных специалистам в данной области. Некоторые из способов, обычно используемых в данной области, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

В одном аспекте изобретение относится к твердой пероральной лекарственной форме, такой как таблетка или капсула, содержащей безопасное и эффективное количество соединения по изобретению и разбавитель или наполнитель. Подходящие разбавители и наполнители включают лактозу, сахарозу, декстрозу, маннит, сорбит, крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинированный крахмал), целлюлозу и ее производные (например, микрокристаллическую целлюлозу), сульфат кальция и двухосновный фосфат кальция. Пероральная твердая лекарственная форма может дополнительно содержать

связующее. Подходящие связующие включают крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал), желатин, аравийскую камедь, альгинат натрия, альгиновую кислоту, трагакант, гуаровую камедь, повидон и целлюлозу и ее производные (например, микрокристаллическую целлюлозу). Пероральная твердая лекарственная форма может дополнительно содержать разрыхлитель. Подходящие разрыхлители включают кросповидон, натрий крахмалгликолят, кроскармелозу, альгиновую кислоту и натрий карбоксиметилцеллюлозу. Пероральная твердая дозированная форма может дополнительно содержать смазывающее вещество. Подходящие смазывающие вещества включают стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция и тальк.

В другом аспекте изобретение относится к лекарственной форме, предназначенной для введения пациенту парентерально, включая подкожное, внутримышечное, внутривенное или внутрикожное введение. Фармацевтические композиции, адаптированные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, которые делают композицию изотоничной с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Препараты могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, в герметичных ампулах и флаконах, и могут храниться в лиофилизированном состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед использованием. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

В другом аспекте изобретение направлено на лекарственную форму, адаптированную для введения пациенту путем ингаляции. Например, соединение по изобретению можно вдыхать в легкие в виде сухого порошка, аэрозоля, суспензии или раствора.

Сухие порошковые композиции для доставки в легкие путем ингаляции обычно включают соединение по изобретению в виде

тонкоизмельченного порошка вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами в виде тонкоизмельченных порошков. Фармацевтически приемлемые эксципиенты, особенно подходящие для использования в сухих порошках, известны специалистам в данной области и включают лактозу, крахмал, маннит и моно-, ди- и полисахариды.

Сухие порошковые композиции для использования в соответствии с настоящим изобретением можно вводить через ингаляционные устройства. В качестве примера такие устройства могут включать капсулы и картриджи, например, из желатина, или блистеры, например, из ламинированной алюминиевой фольги. В различных вариантах осуществления каждая капсула, картридж или блистер могут содержать дозы композиции в соответствии указаниями, представленными в настоящей заявке. Примеры ингаляционных устройств могут включать такие, которые предназначены для доставки одной дозы или нескольких доз композиции, включая все устройства, описанные в настоящей заявке. В качестве примера, в случае многодозовой доставки, композиция может быть предварительно отмеренной (например, как в Diskus®, см. GB2242134, патенты США №№ 6032666, 5860419, 5873360, 5590645, 6378519 и 6536427, или Diskhaler, см. GB 2178965, 2129691 и 2169265, патенты США №№ 4778054, 4811731, 5035237), или может отмеряться при использовании (например, как в Turbuhaler, см. EP 69715, или в устройствах, описанных в патенте США № 6321747). Примером однодозового устройства является Rotahaler (см. GB 2064336). В одном варианте осуществления ингаляционное устройство Diskus® содержит удлиненную полосу, образованную из основного листа, имеющего множество выемок, расположенных по его длине, и покрывающего листа, приклеенного к нему с возможностью отделения, для образования множества контейнеров, причем каждый контейнер содержит композицию для ингаляции, содержащую соединение необязательно с другими эксципиентами и добавкой, описанными в настоящей заявке. Отслаиваемое уплотнение представляет собой сконструированное уплотнение, и в одном варианте осуществления

сконструированное уплотнение представляет собой герметичное уплотнение. Предпочтительно полоска является достаточно гибкой для намотки в рулон. Покрывающий лист и базовый лист предпочтительно имеют передние концевые части, которые не запечатываются друг с другом, и, по меньшей мере, одна из передних концевых частей выполнена с возможностью прикрепления к намоточному средству. Кроме того, предпочтительно сконструированное уплотнение между основным и покрывающим листами распространяется по всей их ширине. Покрывающий лист предпочтительно можно отслаивать от основного листа в продольном направлении от первого конца основного листа.

Сухая порошковая композиция также может быть представлена в ингаляционном устройстве, которое обеспечивает раздельное содержание двух разных компонентов композиции. Таким образом, например, эти компоненты вводятся одновременно, но храняться отдельно, например, в отдельных фармацевтических композициях, например, как описано в WO 03/061743 A1, WO 2007/012871 A1 и/или WO2007/068896. В одном варианте осуществления ингаляционное устройство, обеспечивающее раздельное содержание компонентов, представляет собой устройство для ингаляции, имеющее две отслаивающиеся блистерные полоски, причем каждая полоска содержит предварительно отмеренные дозы в блистерных карманах, расположенных вдоль ее длины, например, несколько контейнеров в каждой блистерной полоске. Указанное устройство имеет внутренний механизм подачи, который каждый раз, когда устройство приводится в действие, открывает карман каждой полосы и определяет положение блистеров так, чтобы каждая вновь открытая доза каждой полосы находилась рядом с коллектором, который сообщается с мундштуком устройства. Когда пациент вдыхает из мундштука, каждая доза одновременно вытягивается из ее соответствующего кармана в коллектор и увлекается потоком через мундштук в дыхательные пути пациента. Другим устройством, которое обеспечивает раздельное содержание разных компонентов, является DUOHALER™ от Innovata. Кроме того, различные структуры устройств для ингаляции обеспечивают последовательную или раздельную доставку фармацевтической композиции(композиций) из устройства,

в дополнение к одновременной доставке.

Аэрозоли могут быть образованы путем суспендирования или растворения соединения по изобретению в сжиженном пропелленте. Подходящие пропелленты включают галогенуглероды, углеводороды и другие сжиженные газы. Репрезентативные пропелленты включают трихлорфторметан (пропеллент 11), дихлорфторметан (пропеллент 12), дихлортетрафторэтан (пропеллент 114), тетрафторэтан (HFA-134a), 1,1-дифторэтан (HFA-152a), дифторметан (HFA-32), пентафторэтан (HFA-12), гептафторпропан (HFA-227a), перфторпропан, перфторбутан, перфторпентан, бутан, изобутан и пентан. Аэрозоли, содержащие соединение по изобретению, обычно вводят пациенту через дозирующий ингалятор (MDI). Такие устройства известны специалистам в данной области техники.

Аэрозоль может содержать дополнительные фармацевтически приемлемые эксципиенты, обычно используемые в многодозовых ингаляторах, такие как поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества, сорастворители и другие эксципиенты, для улучшения физической стабильности состава, улучшения работы клапана, улучшения растворимости или улучшения вкуса.

Суспензии и растворы, содержащие соединение по изобретению, также можно вводить пациенту через распылитель. Растворителем или суспендирующим агентом, используемым для распыления, может быть любая фармацевтически приемлемая жидкость, такая как вода, водный солевой раствор, спирты или гликоли, например, этанол, изопропиловый спирт, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.д. или их смеси. В солевых растворах используют соли, которые практически не проявляют фармакологическую активность после введения. Органические соли, такие как галогениды щелочных металлов или аммония, например, хлорид натрия, хлорид калия, или органические соли, такие как соли калия, натрия и аммония, так и органические кислоты, например, аскорбиновая кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, винная кислота и т.д., могут быть использованы для этой цели.

К суспензии или раствору могут быть добавлены другие фармацевтически приемлемые эксципиенты. Соединение по

изобретению может быть стабилизировано добавлением неорганической кислоты, например, хлористоводородной кислоты, азотной кислоты, серной кислоты и/или фосфорной кислоты; органической кислоты, например, аскорбиновой кислоты, лимонной кислоты, уксусной кислоты и винной кислоты и т.д., комплексообразующего агента, такого как EDTA или лимонная кислота и их соли; или антиоксиданта, такого как антиоксидант, такой как витамин E или аскорбиновая кислота. Они могут использоваться отдельно или совместно для стабилизации соединения по изобретению. Могут быть добавлены консерванты, такие как бензалконий хлорид или бензойная кислота и их соли. Поверхностно-активное вещество может быть добавлено, в частности, для улучшения физической стабильности суспензий. К ним относятся лецитин, динатрийдиоктилсульфосукцинат, олеиновая кислота и сложные эфиры сорбитана.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими средствами, которые могут быть полезны в профилактике или лечении аллергического заболевания, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, например, такими как антигенная иммунотерапия, антигистамины, кортикостероиды, (например, флутиказон пропионат, флутиказон фуроат, беклометазон дипропионат, будесонид, циклесонид, мометазон фуроат, триамцинолон, флунизолид), НПВС(нестероидные противовоспалительные лекарственные средства), модуляторы лейкотриенов (например, монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст), ингибиторы iNOS, ингибиторы триптазы, ингибиторы IKK2, ингибиторы p38, ингибиторы Syk, ингибиторы протеазы, такие как ингибиторы эластазы, антагонисты интегрина (например, антагонисты интегрина бета-2), агонисты аденозина A2a, ингибиторы высвобождения медиаторов, такие как хромогликат натрия, ингибиторы 5-липоксигеназы (zyflo), антагонисты DP1, антагонисты DP2, ингибиторы дельта PI3K, ингибиторы ITK, ингибиторы LP (лизофосфатидовой кислоты) или ингибиторы FLAP (белка, активирующего 5-липоксигеназу) (например, натрий 3-(3-(трет-бутилтио)-1-(4-(6-этоксипиридин-3-ил)бензил)-5-((5-

метилпиридин-2-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-2,2-диметилпропаноат), бронходилататоры (например, мускариновые антагонисты, агонисты бета-2), метотрексат и подобные средства; терапия на основе моноклональных антител, например, анти-IgE, анти-TNF, анти-IL-5, анти-IL-6, анти-IL-12, анти-IL-1 и подобные средства; терапия на основе цитокиновых рецепторов, например, этанерцепт и подобные средства; антигенные неспецифические иммунотерапии (например, интерферон или другие цитокины/хемокины, модуляторы хемокинового рецептора, такие как антагонисты CCR3, CCR4 или CXCR2, другие агонисты или антагонисты цитокинов/хемокинов, агонисты TLR и аналогичные средства).

Соединения также можно использовать в комбинации с вспомогательными средствами, используемыми при трансплантации, включая циклоспорины, такролимус, микофенолят мофетил, преднизон, азатиоприн, сиролимус, даклизумаб, базиликмаб или OKT3.

Их также можно использовать в комбинации со средствами для лечения диабета: метформин (бигуаниды), меглитиниды, сульфонилмочевины, ингибиторы DPP-4, тиазолидиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидазы, миметики амилина, миметики инкретина и инсулин.

Соединения можно использовать в комбинации с антигипертензивными средствами, такими как диуретики, ингибиторы АПФ(ангиотензин-превращающего фермента), БРА (блокаторы рецепторов ангиотензина), блокаторы кальциевых каналов и бета-блокаторы.

Один из вариантов осуществления изобретения охватывает комбинации, содержащие один или два других терапевтических средства. Специалисту в данной области будет ясно, что в случае необходимости другой терапевтический ингредиент(ингредиенты) можно использовать в форме солей, например, в виде солей щелочных металлов или аминов или в виде кислотно-аддитивных солей или пролекарств или в виде сложных эфиров, например, низших алкиловых эфиров, или в виде сольватов, например, гидратов, для оптимизации активности и/или стабильности и/или физических характеристик, таких как растворимость,

терапевтического ингредиента. Также будет понятно, что терапевтические ингредиенты, если необходимо, могут быть использованы в оптически чистой форме.

Комбинации, указанные выше, могут быть удобно представлены для использования в форме фармацевтического препарата, и, таким образом, фармацевтические композиции, содержащие комбинацию, как определено выше, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем, представляют собой еще один аспект изобретения.

Отдельные соединения таких комбинаций можно вводить либо последовательно, либо одновременно в отдельных или комбинированных фармацевтических композициях. В одном варианте осуществления отдельные соединения вводят одновременно в комбинированном фармацевтическом препарате. Специалисты в данной области легко смогут определить подходящие дозы известных терапевтических средств.

Таким образом, изобретение обеспечивает в следующем аспекте фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию соединения по изобретению вместе с другим терапевтически активным средством.

ПРИМЕРЫ

Далее изобретение будет описано со ссылкой на следующие примеры, которые являются просто иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничение объема настоящего изобретения. Все температуры приведены в градусах Цельсия, все растворители имеют наивысшую доступную чистоту, и все реакции протекают в безводных условиях в атмосфере аргона (Ar) или азота (N_2), где это необходимо.

Для тонкослойной хроматографии использовали тонкослойные пластины Analtech Silica Gel GF и E. Merck Silica Gel 60 F-254. Как флеш-хроматографию, так и гравитационную хроматографию осуществляли на силикагеле 230-400, 100-200 и 60-120 марки Cilicant. Система CombiFlash®, используемая для очистки в настоящей заявке, была приобретена у Isco, Inc. CombiFlash® очистку осуществляли с использованием предварительно заполненных силикагелем колонок, детектора с длиной волны ультрафиолетового

излучения при 254 нм и различных растворителей или комбинаций растворителей.

Препаративную ВЭЖХ осуществляли с использованием препаративной системы Gilson или Waters с УФ-детекцией с переменной длиной волны, или системы Agipent Mass Directed AutoPrep (MDAP) или Shimadzu PREP LC 20AP как с масс-, так и с УФ-детекцией с переменной длиной волны. Для очистки использовали различные колонки с обращенной фазой, например, колонки Luna C18 (2), SunFire C18, XBridge C18, Atlantics T3, Kromasil C18, Xbridge Phenyl-Hexyl, с выбором насадки для колонки в зависимости от условий, используемых для очистки. Соединения элюировали с использованием градиента CH_3CN или метанола и воды. Для нейтральных условий использовали градиент CH_3CN и воды без дополнительного модификатора, для кислотных условий использовали кислотный модификатор, обычно 0,1% TFA или 0,1% муравьиной кислоты, а для щелочных условий использовали щелочной модификатор, обычно 0,1% NH_4OH (добавленный в воду) или 10 мМ бикарбоната аммония (добавленный в воду) или 0,05% NH_4HCO_3 (добавленный в воду).

Аналитическую ВЭЖХ осуществляли с использованием системы Agilent или Waters Alliance HPLC с 2996 PDA детектором, Waters Acquity UPLC-MS или Agilent Infinity 1290 с PDA или осуществляли на колонке Sunfire C18, альтернативно на колонке XSELECT CSH C18 с использованием обращенно-фазовой хроматографии с градиентом CH_3CN и воды с модификатором 0,1% муравьиной кислоты (добавляется к каждому растворителю), а для щелочных условий использовали щелочной модификатор, обычно 5 мМ бикарбоната аммония или 10 мМ бикарбоната аммония в воде с доведением pH до 10 раствором аммиака. Соединение анализировали с помощью ЖХМС с использованием системы LC Shimadzu с УФ-детекцией при длине волны 214 нм и элюирования с градиентом H_2O-CH_3CN (4-95% за 1,9 мин), подкисленным до 0,02% TFA. Колонка с обращенной фазой представляла собой 2,1 × 20 мм Thermo Hypersil Gold C18 (частицы 1,9 мкм) при 50°C. Одноквадрупольный MS детектор представлял собой либо Sciex 150EX, либо Waters ZQ, работающий в режиме

положительных ионов. Альтернативно, ЖХ-МС определяли, используя либо PE Sciex Single Quadrupole 150EX LC-MS, либо Waters ZQ Single Quadrupole, Waters 3100 Single Quadrupole, Agilent 6130 SQD, либо Agilent 6120 Single Quadrupole LC-MS устройства. Соединение анализировали с использованием колонки с обращенной фазой, например, Thermo Hypersil Gold C18 и/или Luna C18, с использованием для элюирования градиента CH_3CN и воды с низким процентом кислотного модификатора, таким как 0,02% или 0,1% TFA.

Препаративную хиральную SFC осуществляли с использованием препаративной SFC системы Thar/Waters с одноволновой системой УФ-детекции. Различные хиральные SFC колонки, например, Chiralpak IA, IC, AY, AD, IF, OJ, использовали в процессе очистки. Соединения элюировали с использованием сверхкритического жидкого CO_2 и сорастворителей, таких как MeOH, EtOH, IPA, и комбинации этих растворителей в разном соотношении, в зависимости от соединения. Модификаторы (от 0,1 до 0,4% TFA, NH_4OH, DEA, TEA) можно использовать по мере необходимости. Хроматографию с нормальной фазой осуществляли с использованием вышеуказанных хиральных колонок, и использовали ахиральные колонки с использованем пиридиламида, этилпиридина для хиральной и ахиральной очистки, соответственно. Модификаторы (0,1% TFA, NH_4OH, DEA) можно использовать по мере необходимости. К PREP Lab 100 G - YMC устройства использовали в очистке препаративной хроматографией с нормальной фазой.

Аналитическую хиральную SFC осуществляли с использованием Thar/Waters SFC системы с УФ-детекцией с переменной длиной волны. Различные хиральные SFC колонки, например, Chiralpak IA, IB, IC, ID, IF, AY, AD, OD, C2, AS, OJ, CCL4, использовали в процессе очистки. Соединения элюировали с использованием сверхкритического жидкого CO_2 и сорастворителей, таких как MeOH, EtOH, IPA, и комбинации этих растворителей в разном соотношении, в зависимости от селективности соединения. Модификаторы (от 0,1 до 0,4% TFA, NH_4OH, DEA, TEA) можно использовать по мере необходимости.

Celite® является фильтрующим средством, состоящим из

промытого кислотой диатомового кремнезема, и является зарегистрированной торговой маркой Manville Corp., Denver, Colorado. Isolute® является функционализированным сорбентом на основе силикагеля и является зарегистрированной торговой маркой Biotage AB Corp., Sweden.

Спектры ядерного магнитного резонанса записывали при 400 МГц с использованием Bruker AVANCE 400 или Brucker DPX400 спектрометра или Varian MR400 спектрометра. $CDCl_3$ представляет собой дейтериохлороформ, DMSO-D_6 представляет собой гексадейтериодиметилсульфоксид, и MeOD представляет собой тетрадейтериометанол, CD_2Cl_2 представляет собой дейтериодихлорметан. Химические сдвиги представлены в миллионных долях (δ) ниже от внутреннего стандарта тетраметилсилана (TMS) или откалиброваны к сигналу остаточного протона в ЯМР растворителе (например, $CHCl_3$ в $CDCl_3$). Аббревиатуры для ЯМР данных следующие: с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв.=квартет, м=мультиплет, дд=дублет дублетов, дт=дублет триплетов, каж.=кажущийся, шир.=широкий. *J* означает ЯМР константу взаимодействия, измеренную в герцах.

Нагревание реакционных смесей с микроволновым облучением осуществляли в микроволновом реакторе Biotage Initiator®, обычно настроенном на высокое поглощение.

Картриджи или колонки, содержащие функциональные группы на основе полимера (кислота, основание, хелаторы металлов и т.д.), можно использовать как часть обработки соединения. «Аминовые» колонки или картриджи использовали для нейтрализации или подщелачивания кислых реакционных смесей или продуктов. Они включают NH_2 Аминопропил SPE-ed SPE картриджи, доступные от Applied Separations, и диэтиламино SPE картриджи, доступные от United Chemical Technologies, Inc.

Таблица аббревиатур

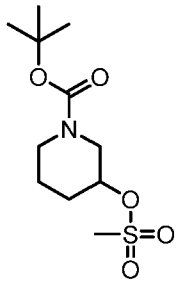
$[Rh(cod)Cl]_2$ или $[RhCl(cod)]_2$: ди-μ-хлоридо-бис[η2,η2-(циклоокта-1,5-диен)родий	MeCN: ацетонитрил
®T3P: 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан 2,4,6-триоксид	MeI: метилйодид
°C: градусы Цельсия	MeOH: метанол
AcOH: уксусная кислота	мг: миллиграмм(ы)
ADDP: (E)-диазен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон)	$MgCl_2$: хлорид магния
водн.=водный	$MgSO_4$: сульфат магния
BINAP: 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин	МГц: мегагерц
CDI: Карбонилдиимидазол	мин: минута(ы)
CH_2Cl_2: дихлорметан	мл: миллилитр(ы)
CH_3CN: ацетонитрил	ммоль: миллимоль(и)
CH_3CN: ацетонитрил	МС: масс-спектроскопия
$CHCl_3$: хлороформ	N_2: газообразный азот
Cs_2CO_3: карбонат цезия	Na_2CO_3: карбонат натрия
DBU: 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен	Na_2SO_4: сульфат натрия
DCE: дихлорэтан	$NaBH_3CN$ или $NaCNBH_3$: цианоборгидрид натрия
DCM: дихлорметан	NaCl: хлорид натрия
DIPEA или DIEA: диизопропилэтиламин	NaH: гидрид натрия
DME: диметиловый эфир	$NaHCO_3$: бикарбонат натрия
DMF: N,N-диметилформамид	NaHMDS: гексаметилдисилазан натрия

DMF-DMA или DMF-диметилацеталь: N,N-диметилформамид-диметилацеталь	$NaHSO_4$: бисульфат натрия
DMSO: диметилсульфоксид	NaOAc: ацетат натрия
EDC: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид	NaOH: гидроксид натрия
Et_2O: диэтиловый эфир	NBS: N-Бромсукцинимид
Et_3N: триэтиламин	nBuLi: н-бутиллитий
EtOAc: этилацетат	NH_4Cl: хлорид аммония
EtOH: этанол	ЯМР: ядерный магнитный резонанс
г: грамм(ы)	$P(tBu)_3$: три-трет-бутилфосфин
час: час(ы)	$Pd(PhP_3)_4$: тетракистрифенилфосфин палладий
HATU: O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат	Pd/C: палладий на углероде
HBTU: N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)уроний гексафторфосфат	$Pd_2(dba)_3$: трис(дибензилиденацетон)-дипалладий(0)
HCl: хлористоводородная кислота	$PdCl_2(dppf)$ или $Pd(dppf)Cl_2$:[1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен] дихлорпалладий(II)
HOAt: 1-гидрокси-7-азабензотриазол	Petrol: петролейный эфир
ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография	$PS-PPh_3$: трифенилфосфин на полимерной подложке
IPA: изопропиловый спирт	PtO_2: оксид платины(IV)
K_2CO_3: карбонат калия	комн.темп.: комнатная температура
KOAc: ацетат калия	T_3P: раствор 2,4,6-

	трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида
LAH: литийалюминийгидрид	TEA: триэтиламин
ЖХ: жидкостная хроматография	TFA: трифторуксусная кислота
ЖХ-МС: жидкостная хроматография/масс-спектроскопия	TFFH: Тетрафторформамидиний гексафторфосфат
$LiBH_4$: боргидрид лития	ТГФ: тетрагирофуран
LiHMDS: литий гексаметилдисилазан	трифторметансульфоновый ангидрид: ангидрид трифторметансульфоновой кислоты
LiOH: гидроксид лития	TsOH: пара-толуолсульфоновая кислота
М: молярный	масс%: массовый процент

Промежуточное соединение 1

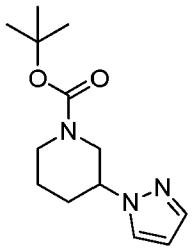
Трет-бутил 3-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,05 г, 5,22 ммоль) и триэтиламина (0,792 г, 7,83 ммоль) в дихлорметане (DCM) (30 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,657 г, 5,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C - 25°C в течение 3 часов, после этого смесь промывали водой (3×50 мл) и HCl (1М, 30 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил 3-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,44 ммоль, 65,9% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 302 $(M+Na)^+$, 1,54 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 2

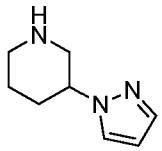
Трет-бутил 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 1H-пиразола (0,487 г, 7,16 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (20 мл) добавляли гидрид натрия (0,258 г, 10,74 ммоль) небольшими порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Добавляли трет-бутил 3-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (1,0 г, 3,58 ммоль) и смесь heated при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3×30 мл). Органический слой промывали водой (2×10 мл), насыщенным солевым раствором (2×10 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=15%) с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,5 г, 1,631 ммоль, 45,6% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС m/z 252,2 $(M+H)^+$, 1,61 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 3

3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин

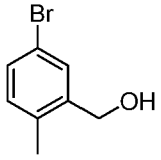


К раствору трет-бутил 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (900 мг, 3,58 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли хлористый водород (292 мг, 8,00 ммоль) в 1,4-диоксане (705 мг). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeOH/0,05%NH_3H_2O/H_2O =38%) с получением указанного в заголовке соединения 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидина (190 мг,

1,257 ммоль, 35,1% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 152,2 $(M+H)^+$, 1,13 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 4

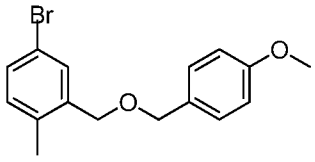
(5-Бром-2-метилфенил)метанол



К раствору 5-бром-2-метилбензойной кислоты (70 г, 326 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (700 мл) при перемешивании в атмосфере азота при 0°C добавляли толуольный раствор комплекса боран-метилсульфид (244 мл, 488 ммоль) по каплям в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов. Реакцию охлаждали до 0°C и гасили метанолом (500 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов и затем концентрировали. Неочищенный остаток разбавляли этилацетатом (1 л) и промывали 1N раствором HCl (500 мл), насыщенным солевым раствором (500 мл) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (49 г, 244 ммоль, 74,9% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ=7,52 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,0, 2,2 Гц, 1H), 7,12-7,03 (м, 1H), 5,22 (тд, J=5,5, 1,8 Гц, 1H), 4,48 (дд, J=5,1, 1,8 Гц, 2H), 2,17 (с, 3H).

Промежуточное соединение 5

4-Бром-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1-метилбензол

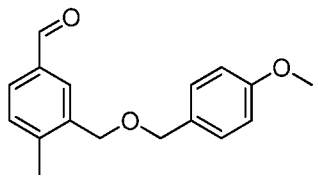


К перемешиваемому раствору (5-бром-2-метилфенил)метанола (100 г, 497 ммоль) в безводном DMF (800 мл) добавляли NaH (21,88 г, 547 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (82 г, 522 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали еще в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь затем

разбавляли Et_2O (200 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (300 мл) и сушили при помощи Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением 4-бром-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1-метилбензола (140 г, 436 ммоль, 88% выход) в виде прозрачного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 2,27 (с, 3 H) 3,84 (с, 3 H) 4,49 (с, 2 H), 4,54 (с, 2H), 6,92 (д, J=8,8, 2H), 6,94 (д, J=8,4, 1H), 7,31-7,35 (м, 3H), 7,54 (д, J=2, 1H).

Промежуточное соединение 6

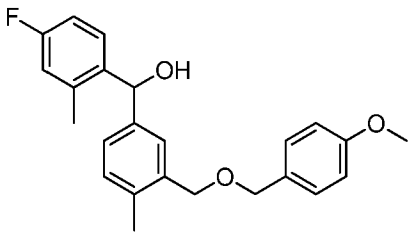
3-((4-Метоксибензил)окси)метил)-4-метилбензальдегид



К перемешиваемому раствору 4-бром-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1-метилбензола (80 г, 249 ммоль) в ТГФ (800 мл) при -78°C в атмосфере N_2 осторожно добавляли 2,5 M n-BuLi в гексане (120 мл, 299 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 65 минут и затем добавляли DMF (38,6 мл, 498 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C to 25°C еще в течение 30 мин. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (300 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (2×500 мл). Органический слой промывали водой (300 мл) и насыщенным солевым раствором (2×100 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток промывали смесью петролейный эфир:EtOAc=10/1 (2000 мл) с получением указанного в заголовке соединения (50 г, 185 ммоль, 74,3% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 288,1 $(M+H_2O)^+$, 2,04 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 7

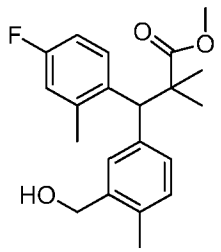
(4-Фтор-2-метилфенил)(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)метанол



К раствору 4-бром-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1-метилбензола (16,04 г, 49,9 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (200 мл) добавляли 2,5 М n-BuLi в гексане (23,98 мл, 59,9 ммоль) при -78°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем добавляли 4-фтор-2-метилбензальдегид (6,9 г, 49,9 ммоль) в 20 мл ТГФ. Затем реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа и при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Добавляли 100 мл NH_4Cl (насыщенный). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл) и сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5:1) с получением указанного в заголовке соединения (4-фтор-2-метилфенил)(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)метанола (15 г, 39,4 ммоль, 79%). ЖХ-МС m/z 363,1 $(M+H-18)^+$, 2,18 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 8

Метил 3-(4-фтор-2-метилфенил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат

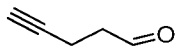


К раствору (4-фтор-2-метилфенил)(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)метанола (7,8 г, 20,50 ммоль) в дихлорметане (DCM) (100 мл) добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (7,15 г, 41,0 ммоль), затем диэтилэфират трифторида бора (10,09 мл, 82 ммоль) was

добавляли медленно по каплям к реакционной смеси при 0°C под защитой N_2. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Затем реакционную смесь выливали в 100 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ при 0°C. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали при помощи DCM (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=4:1) с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(4-фтор-2-метилфенил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (7,0 г, 19,91 ммоль, 97%). ЖХ/МС m/z 327,2 $(M+H-18)^+$, 367,2 $(M+23)^+$, 2,10 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 9

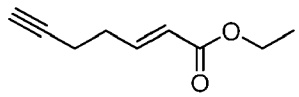
Пент-4-иналь



DMSO (25,3 мл, 357 ммоль) добавляли к раствору оксалилхлорида (15,61 мл, 178 ммоль) в CH_2Cl_2 (900 мл) при -78°C. После перемешивания в течение 15 мин добавляли по каплям пент-4-ин-1-ол (10 г, 119 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) и реакционную смесь перемешивали еще в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли триэтиламин (74,6 мл, 535 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться еще в течение 15 мин, затем смесь нагревали до 0°C и гасили водой (100 мл). Водный слой экстрагировали при помощи DCM (3×150 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×300 мл), насыщенным солевым раствором (300 мл) и сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения пент-4-иналя (6,7 г, 82 ммоль, 68,6% выход). ^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ=9,81 (с, 1H), 2,72-2,69 (м, 2H), 2,53-2,50 (м, 2H), 2,00-1,99 (м, 1H).

Промежуточное соединение 10

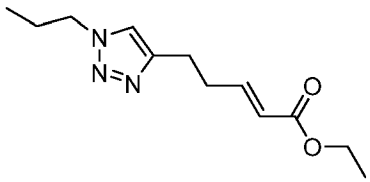
(E)-Этил гепт-2-ен-6-иноат



К этил 2-(диэтоксифосфорил)ацетату (24,03 г, 107 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (150 мл) добавляли гидрид натрия (4,68 г, 117 ммоль)) небольшими порциями. Через 5 мин медленно добавляли пент-4-иналь (8,0 г, 97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Затем добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (200 мл) и смесь экстрагировали при помощи DCM (200 мл ×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=50:1) с получением указанного в заголовке соединения (E)-этил гепт-2-ен-6-иноата (12 г, 79 ммоль, 81% выход) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ=6,96 (м, 1H), 5,9 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,22-4,17 (кв., J=14, 6,8, 1H), 2,45-2,36 (м, 4H), 2,01 (м, 1H), 1,31-1,27 (м, 3H).

Промежуточное соединение 11

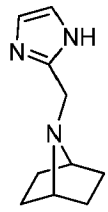
(E)-Этил 5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноат



Смесь 1-иодпропана (11,17 г, 65,7 ммоль), (E)-этил гепт-2-ен-6-иноата (5,0 г, 32,9 ммоль), азида натрия (4,27 г, 65,7 ммоль) и иодида меди(I) (2,503 г, 13,14 ммоль) в воде (10 мл) и ТГФ (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (E)-этил 5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноата (2,6 г, 10,41 ммоль, 31,7% выход) в виде масла. ЖХ/МС m/z 238,1 (M+H)+, 1,50 (время удерживания)

Промежуточное соединение 12

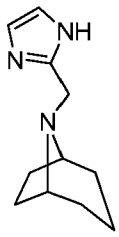
7-((1H-Имидазол-2-ил)метил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан



К раствору 7-азабицикло[2.2.1]гептана (860 мг, 8,85 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (DCE) (10 мл) добавляли 1H-имидазол-2-карбальдегид (851 мг, 8,85 ммоль) и уксусную кислоту (0,5 мл). После перемешивания в течение 1 часа при температуре окружающей среды добавляли триацетоксигидроборат натрия (3752 мг, 17,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Растворитель выпаривали и остаток доводили до pH 7 раствором NH_4OH, затем экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (A: 10 ммоль/л NH_4HCO_3, B: MeOH) с получением указанного в заголовке соединения 7-((1H-имидазол-2-ил)метил)-7-азабицикло[2.2.1]гептана (103 мг, 0,552 ммоль, 6,24% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 178,2 $(M+H)^+$,1,12 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 13

8-((1H-имидазол-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан

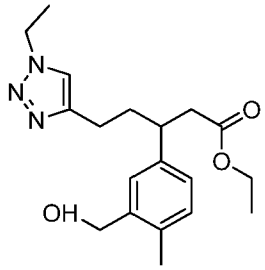


К раствору 8-азабицикло[3.2.1]октана (860 мг, 7,73 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (DCE) (10 мл) добавляли 1H-имидазол-2-карбальдегид (743 мг, 7,73 ммоль) и уксусную кислоту (0,5 мл). После перемешивания в течение 1 часа при температуре окружающей среды добавляли триацетоксигидроборат натрия (3752 мг, 17,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Растворитель выпаривали и остаток доводили до pH 7

раствором NH_4OH, затем экстрагировали этилацетатом (20 мл ×2). Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (A: 10 ммоль/л NH_4HCO_3, B: MeOH) с получением указанного в заголовке соединения 8-((1H-имидазол-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октана (300 мг, 1,490 ммоль, 19,26% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 192,3 $(M+H)^+$, 1,27 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 14

Этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пентаноат

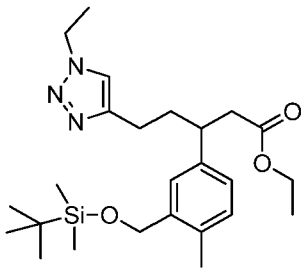


К раствору (E)-этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноата (10 г, 44,8 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и воде (40 мл) добавляли (2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол (22,23 г, 90 ммоль) и триэтиламин (12,49 мл, 90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, после этого добавляли хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) димер (1,104 г, 2,239 ммоль) под защитой азота. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3×80 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×5 мл) и насыщенным солевым раствором (2×5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=65:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пентаноата (5 г, 13,32 ммоль, 29,7% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 346,2 $(M+H)^+$, 1,73 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 15

Этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-

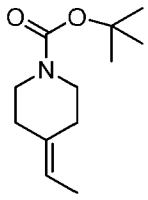
метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат



К раствору этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пентаноата (4,65 г, 13,46 ммоль) в дихлорметане (DCM) (60 мл) при 0°C добавляли имидазол (1,833 г, 26,9 ммоль), DMAP (0,082 г, 0,673 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (3,04 г, 20,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C - 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (15 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×40 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×8 мл), насыщенным солевым раствором (2×8 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=30%) с получением указанного в заголовке соединения этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (4 г, 8,18 ммоль, 60,8% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС m/z 460,3 $(M+H)^+$, 1,98 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 16

Трет-бутил 4-этилиденпиперидин-1-карбоксилат

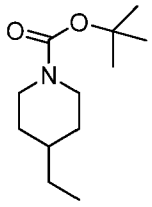


Этилтрифенилфосфонийбромид (27,9 г, 75 ммоль) добавляли по порциям к LiHMDS (75 мл, 75 ммоль) в ТГФ (60 мл) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 часа добавляли раствор трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (10,0 г, 50,2 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (60 мл) и перемешивали еще в течение 2 часов при температуре окружающей

среды. Добавляли насыщенный солевой раствор для гашения реакции и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил 4-этилиденпиперидин-1-карбоксилата (6,2 г, 29,3 ммоль, 58,5% выход) в виде масла. ЖХ-МС m/z 156,2 $(M+H-56)^+$, 2,21 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 17

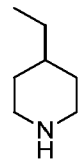
Трет-Бутил-4-этилпиперидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил 4-этилиденпиперидин-1-карбоксилата (6200 мг, 29,3 ммоль) и Pd/C (1561 мг, 14,67 ммоль) в метаноле (100 мл) гидрировали при помощи H_2 баллона в течение 5 часов. Смесь фильтровали через целит и органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил 4-этилпиперидин-1-карбоксилата (6200 мг, 29,1 ммоль, 99% выход) в виде масла. ЖХ-МС m/z 158,1 $(M+H)^+$, 2,28 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 18

4-Этилпиперидин

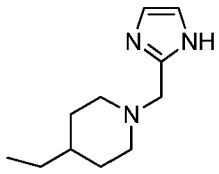


Смесь трет-бутил 4-этилпиперидин-1-карбоксилата (6200 мг, 29,1 ммоль), трифторуксусной кислоты (2,239 мл, 29,1 ммоль) в дихлорметане (DCM) (50 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 часов. Растворитель концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-этилпиперидина (2500 мг, 22,08 ммоль, 76% выход) в виде масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-

МС m/z 114,2 $(M+H)^+$, 1,03 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 19

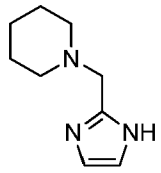
1-((1H-Имидазол-2-ил)метил)-4-этилпиперидин



К смеси 4-этилпиперидина (1200 мг, 10,60 ммоль) и 1H-имидазол-2-карбальдегида (1019 мг, 10,60 ммоль) добавляли изопропоксид титана(IV) (3,73 мл, 12,72 ммоль) по каплям. После перемешивания при 25°C в течение 2 часов добавляли этанол (120 мл) и $NaCNBH_3$ (666 мг, 10,60 ммоль) и перемешивали еще в течение 8 часов. Добавляли воду (2 мл) для гашения реакции. Растворитель концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeOH/0,05%NH_3H_2O/H_2O=50%) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)-4-этилпиперидина (850 мг, 4,18 ммоль, 39,4% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 194,2 $(M+H)^+$, 1,53 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 20

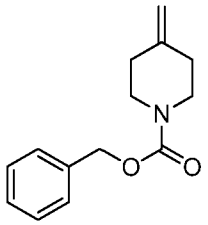
1-((1H-Имидазол-2-ил)метил)пиперидин



К раствору 1H-имидазол-2-карбальдегида (2 г, 20,81 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (DCE) (100 мл) добавляли пиперидин (1,772 г, 20,81 ммоль) и уксусную кислоту (0,5 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 16 часов добавляли $NaBH(OAc)_3$ (8,82 г, 41,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C еще в течение 2 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,05%NH_4HCO_3/H_2O:CH_3CN=5%~95%) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)пиперидина (1,6 г, 9,68 ммоль, 46,5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 166,2 $(M+H)^+$, 1,27 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 21

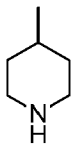
Бензил 4-метиленпиперидин-1-карбоксилат



Метилтрифенилфосфонийбромид (18,38 г, 51,4 ммоль) добавляли по порциям к LiHMDS (51,4 мл, 51,4 ммоль) в ТГФ (60 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 1 часа добавляли раствор бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (10,0 г, 42,9 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (60 мл) и перемешивали еще в течение 2 часов. Затем добавляли насыщенный солевой раствор для гашения реакции, с последующим экстрагированием этилацетатом (2×200 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением указанного в заголовке соединения бензил 4-метиленпиперидин-1-карбоксилата (8,0 г, 34,6 ммоль, 81% выход) в виде масла. ЖХ-МС m/z 232,2$(M+H)^+$, 2,00 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 22

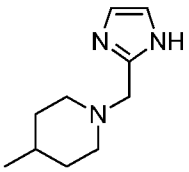
4-Метилпиперидин



Смесь бензил 4-метиленпиперидин-1-карбоксилата (8000 мг, 34,6 ммоль) и Pd/C (1840 мг, 17,29 ммоль) в метаноле (100 мл) гидрировали при температуре окружающей среды в течение 5 часов. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-метилпиперидина (3000 мг, 30,2 ммоль, 87% выход) в виде масла. ЖХ-МС: m/z 100,2 $(M+H)^+$, 0,32 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 23

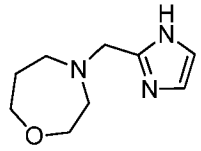
1-((1H-Имидазол-2-ил)метил)-4-метилпиперидин



К смеси 4-метилпиперидина (2000 мг, 20,17 ммоль) и 1H-имидазол-2-карбальдегида (1938 мг, 20,17 ммоль) добавляли изопропоксид титана(IV) (7,09 мл, 24,20 ммоль) по каплям. После перемешивания при 25°C в течение 2 часов добавляли этанол (120 мл) и $NaCNBH_3$ (1267 мг, 20,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще в течение 8 часов. Добавляли воду (2 мл) для гашения реакции. Твердое вещество фильтровали и растворитель концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)-4-метилпиперидина (1500 мг, 7,95 ммоль, 39,4% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 180,2 $(M+H)^+$, 1,39 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 24

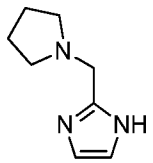
4-((1H-Имидазол-2-ил)метил)-1,4-оксазепан



К раствору 1,4-оксазепана (900 мг, 8,90 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (DCE) (10 мл) добавляли 1H-имидазол-2-карбальдегид (855 мг, 8,90 ммоль) и уксусную кислоту (0,5 мл). После перемешивания в течение 1 часа добавляли триацетоксиборогидрид натрия (3772 мг, 17,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C еще в течение 2 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,05%NH_4HCO_3/H_2O:CH_3CN=5%~95%) с получением указанного в заголовке соединения 4-((1H-имидазол-2-ил)метил)-1,4-оксазепана (533 мг, 2,88 ммоль, 32,4% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 182,1 $(M+H)^+$,1,19 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 25

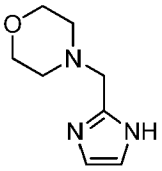
2-(Пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол



К раствору 1H-имидазол-2-карбальдегида (2 г, 20,81 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (DCE) (100 мл) добавляли пирролидин (1,480 г, 20,81 ммоль) и уксусную кислоту (0,5 мл). После перемешивания в течение 16 часов при температуре окружающей среды добавляли $NaBH(OAc)_3$ (8,82 г, 41,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,05%NH_4HCO_3/H_2O:CH_3CN=5%~95%) с получением указанного в заголовке соединения 2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазола (1 г, 6,48 ммоль, 31,1% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 152,3 $(M+H)^+$, 1,09 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 26

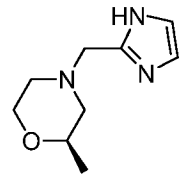
4-((1H-Имидазол-2-ил)метил)морфолин



К раствору 1H-имидазол-2-карбальдегида (2 г, 20,81 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (DCE) (100 мл) добавляли морфолин (1,813 г, 20,81 ммоль) и уксусную кислоту (0,5 мл). После перемешивания в течение 16 часов при температуре окружающей среды добавляли $NaBH(OAc)_3$ (8,82 г, 41,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,05%NH_4HCO_3/H_2O:CH_3CN=5%~95%) с получением указанного в заголовке соединения 4-((1H-имидазол-2-ил)метил)морфолина (1,2 г, 6,46 ммоль, 31,0% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 168,1 $(M+H)^+$, 1,09 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 27

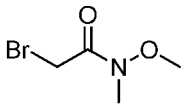
(R)-4-((1H-Имидазол-2-ил)метил)-2-метилморфолин



К раствору (R)-2-метилморфолина (860 мг, 8,50 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (DCE) (10 мл) добавляли 1H-имидазол-2-карбальдегид (817 мг, 8,50 ммоль) и уксусную кислоту (0,5 мл). После перемешивания в течение 1 часа добавляли триацетоксиборогидрид натрия (3604 мг, 17,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,05%NH_4HCO_3/H_2O:CH_3CN=5%~95%) с получением указанного в заголовке соединения (R)-4-((1H-имидазол-2-ил)метил)-2-метилморфолина (930 мг, 5,03 ммоль, 59,1% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 182,2 $(M+H)^+$,1,21 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 28

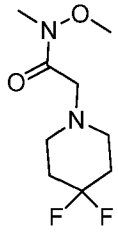
2-Бром-N-метокси-N-метилацетамид



К перемешиваемому раствору N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида (5 г, 51,3 ммоль) в диэтиловом эфире (65 мл) и воде (65 мл) при температуре окружающей среды добавляли K_2CO_3 (7,08 г, 51,3 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, медленно добавляли 2-бромацетилбромид (10,35 г, 51,3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 часов при температуре окружающей среды. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром два раза. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 26,0 ммоль, 50,8% выход) в виде жидкости. ЖХ-МС m/z 183,8 $(M+H)^+$, 1,43 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 29

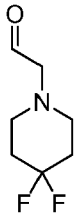
2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-N-метокси-N-метилацетамид



К раствору 4,4-дифторпиперидин гидрохлорида (6,93 г, 44,0 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (80 мл) при 0°C добавляли TEA (12,25 мл, 88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 мин и затем добавляли 2-бром-N-метокси-N-метилацетамид (8 г, 44,0 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (80 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали при помощи EtOAc два раза. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (6 г, 27,0 ммоль, 61,4% выход) в виде жидкости. 1H ЯМР (400МГц, CDCl3) δ=3,71 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,79 (шир.т, J=5,4 Гц, 4H), 2,16-2,02 (м, 4H).

Промежуточное соединение 30

2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)ацетальдегид

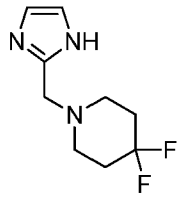


К раствору 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-метокси-N-метилацетамида (6 г, 27,0 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (50 мл) при 0°C добавляли LAH (1N в ТГФ) (25 мл, 27,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 90 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na_2SO_4 при 0°C. Реакционную смесь пропускали через целит и экстрагировали EtOAc (2×200 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с

получением указанного в заголовке соединения (2 г, 12,26 ммоль, 45,4% выход). ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ=9,89-9,59 (м, 1H), 3,24 (д, J=1,1 Гц, 2H), 2,73-2,56 (м, 4H), 2,13-1,92 (м, 4H).

Промежуточное соединение 31

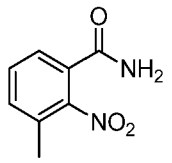
1-((1H-Имидазол-2-ил)метил)-4,4-дифторпиперидин



К раствору 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)ацетальдегида (2 г, 12,26 ммоль) в воде (50 мл) при температуре окружающей среды добавляли глиоксаль гидрат (0,515 г, 2,452 ммоль) и аммиак (0,265 мл, 12,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали два раза при помощи DCM. Органический слой сушили под безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 1,491 ммоль, 12,16% выход) в виде жидкости. ЖХ-МС m/z 202,35 $(M+H)^+$, 2,40 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 32

3-Метил-2-нитробензамид

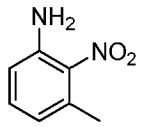


К раствору 3-метил-2-нитробензойной кислоты (100 г, 552 ммоль) в дихлорметане (DCM) (1000 мл) добавляли оксалилхлорид (72,5 мл, 828 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл). Растворитель добавляли к гидроксиду аммония (1000 мл, 7704 ммоль) при температуре окружающей среды и перемешивали в течение 30 минут. Затем реакционную смесь экстрагировали этилацетатом

(3×500 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением 67 г (60,6%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z 181,1 $(M+H)^+$, 1,40 (время удерживания).

Промежуточное соединение 33

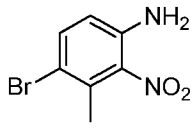
3-Метил-2-нитроанилин



К смеси NaOH (2,220 г, 55,5 ммоль) в воде (12 мл) добавляли Br_2 (0,322 мл, 6,26 ммоль) при 0°C. Затем 3-метил-2-нитробензамид (1g, 5,55 ммоль) добавляли одной порцией и смесь нагревали медленно на водяной бане. Это вещество быстро темнело и при 50-55°C (внутренняя температура) начинали отделяться масляные капли. Температуру постепенно повышали до 70°C и поддерживали на этой точке в течение одного часа. Медленно добавляли раствор 0,7 г гидроксида натрия в 4 мл воды и температуру повышали до 80°C еще в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой сушили и концентрировали с получением 0,7 г (90%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z 153,1 $(M+H)^+$, 1,65 (время удерживания).

Промежуточное соединение 34

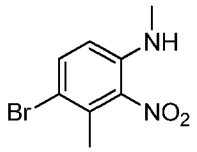
4-бром-3-метил-2-нитроанилин



Смесь NBS (51,5 г, 289 ммоль), 3-метил-2-нитроанилина (44 г, 289 ммоль) и уксусной кислоты (450 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и выливали в воду (100 мл). Твердое вещество собирали с получением 55 г (78%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z 230,9 $(M+H)^+$, 1,78 (время удерживания).

Промежуточное соединение 35

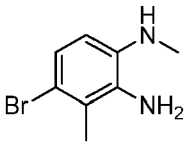
4-Бром-N,3-диметил-2-нитроанилин



К раствору 4-бром-3-метил-2-нитроанилина (20 г, 87 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (200 мл) добавляли NaH (3,81 г, 95 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут. Затем добавляли иодметан (12,90 г, 91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в воду и твердое вещество собирали с получением 18 г (59,4%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z 247,0 $(M+H)^+$, 1,90 (время удерживания).

Промежуточное соединение 36

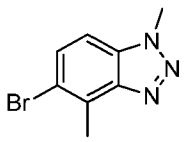
4-Бром-N^1,3-диметилбензол-1,2-диамин



К раствору 4-бром-N,3-диметил-2-нитроанилина (30 г, 122 ммоль) в этаноле (600 мл) добавляли хлорид олова(II) (93 г, 490 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов. Затем растворитель доводили до pH=14 с использованием 40% NaOH. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением 26 г (39,5%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 37

5-бром-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол

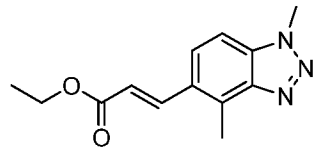


К 4-бром-N^1,3-диметилбензол-1,2-диамину (30 г, 139 ммоль) в 17 мл 10% H_2SO_4 при 0°C небольшими порциями добавляли натрия нитрит (13,47 г, 195 ммоль) в течение 20 минут. После перемешивания реакционной смеси еще в течение 30 минут добавляли 200 мл воды. Образовавшийся осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили. Маточный раствор оставляли

выстаиваться в течение 16 часов, и образовывалась вторая партия осадка, которую собирали, как указано выше. Объединенные твердые вещества очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом, с получением указанного в заголовке соединения 10 г (21,57%). ЖХ-МС m/z 226,0 $(M+H)^+$, 1,71 (время удерживания).

Промежуточное соединение 38

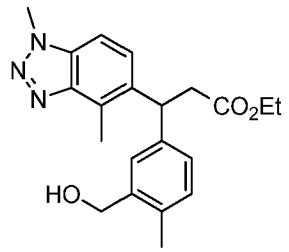
(E)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат



К раствору 5-бром-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (10 г, 44,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (20 мл) добавляли три-о-толилфосфин (2,69 г, 8,85 ммоль), метилакрилат (7,62 г, 88 ммоль) и DIPEA (23,18 мл, 133 ммоль). Затем добавляли $Pd(OAc)_2$ (0,993 г, 4,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой сушили и концентрировали с получением неочищенного продукта. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=4:1) с получением 8,2 г (76%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z 246,1 $(M+H)^+$, 1,68 (время удерживания).

Промежуточное соединение 39

Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат

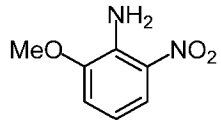


К раствору (E)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (1 г, 4,08 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (10 мл) добавляли (3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновую кислоту (1,015 г, 6,12 ммоль), триэтиламин

(0,852 мл, 6,12 ммоль) и $[RhCl(cod)]_2$ (0,113 г, 0,204 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 18,5 часов. Реакционную смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (1,1954 г, 3,25 ммоль, 80% выход). ЖХ-МС m/z 368 $(M+H)^+$, 0,88 (время удерживания).

Промежуточное соединение 40

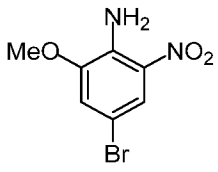
2-метокси-6-нитроанилин



К раствору 2-амино-3-нитрофенола (2,55 г, 16,55 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (35 мл) добавляли карбонат калия (2,52 г, 18,20 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли иодметан (1,138 мл, 18,20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду (75 мл) для гашения реакции и осадок собирали фильтрованием, промывали водой с получением 2,26 г 2-метокси-6-нитроанилина (81%). ЖХ-МС m/z 168,9 $(M+H)^+$, 0,74 (время удерживания)

Промежуточное соединение 41

4-бром-2-метокси-6-нитроанилин

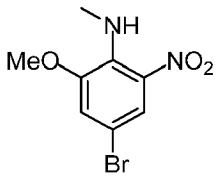


К раствору 2-метокси-6-нитроанилина (2,26 г, 13,44 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли ацетат натрия (1,654 г, 20,16 ммоль) и бром (0,762 мл, 14,78 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли воду (75 мл) для гашения реакции и осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме с получением 2,78 г 4-бром-2-метокси-6-нитроанилина (84%). ЖХ-МС m/z 246,9/248,9 $(M+H)^+$, 0,93

(время удерживания).

Промежуточное соединение 42

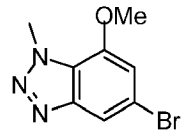
4-бром-2-метокси-N-метил-6-нитроанилин



К раствору 4-бром-2-метокси-6-нитроанилина (2,76 г, 11,17 ммоль), растворенного в N,N-диметилформамиде (DMF) (50 мл), добавляли гидрид натрия (300 мг, 12,50 ммоль) медленно при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли метилиодид (0,768 мл, 12,29 ммоль). Добавляли воду (60 мл) для гашения реакции и осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме с получением 2,82 г 4-бром-2-метокси-N-метил-6-нитроанилина (97%). ЖХ-МС m/z 260,9/263 $(M+H)^+$, 1,03 (время удерживания).

Промежуточное соединение 43

5-бром-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол

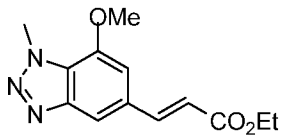


К раствору 4-бром-2-метокси-N-метил-6-нитроанилина (2,82 г, 10,80 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (100 мл, 1747 ммоль) добавляли цинк (4,94 г, 76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и 30 мин. К смеси снова добавляли цинк (150 мг, 2,294 ммоль) и раствор перемешивали до исчезновеная оранжевого цвета (около 30 мин). Смесь фильтровали и твердое вещество промывали этилацетатом. Затем фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в серной кислоте (10%) (50 мл, 10,80 ммоль), добавляли нитрит натрия (0,745 г, 10,80 ммоль) небольшими порциями при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и 45 мин. Добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме с получением 1,28 г 5-бром-7-метокси-1-метил-1H-

бензо[d][1,2,3]триазола (49%). ЖХ-МС m/z 241,9/243,9 $(M+H)^+$, 0,83 (время удерживания).

Промежуточное соединение 44

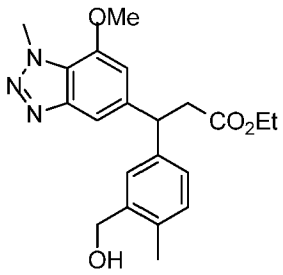
(E)-этил 3-(7-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат



К раствору 5-бром-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (974 мг, 4,02 ммоль), растворенного в DMF (15 мл), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,108 мл, 12,07 ммоль), этилакрилат (4,29 мл, 40,2 ммоль), диацетоксипалладий (271 мг, 1,207 ммоль) и три-о-толилфосфин (980 мг, 3,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 150°C в течение 2 часов. Добавляли воду (50 мл) для гашения реакции. Добавляли этилацетат и слои разделяли. Водный слой затем экстрагировали этилацетатом два раза. Объединенный органический слой сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Смесь затем очищали хроматографией на силикагеле с получением 820 мг (E)-этил 3-(7-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (78%). ЖХ-МС m/z 262 $(M+H)^+$, 0,90 (время удерживания).

Промежуточное соединение 45

Этил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору (E)-этил 3-(7-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (790 мг, 3,02 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (10 мл) добавляли $[RhCl(cod)]_2$ (502 мг, 0,907 ммоль), (3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновую кислоту

(1506 мг, 9,07 ммоль) и Et_3N (0,969 мл, 6,95 ммоль). Смесь нагревали в микроволновой печи при 150°C в течение 45 мин. Добавляли воду (25 мл) и этилацетат (25 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом два раза. Объединенный органический слой сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением 560 мг этил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (48%). ЖХ-МС m/z 384,1 $(M+H)^+$, 0,91 (время удерживания).

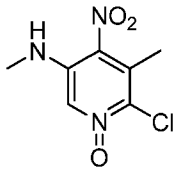
Промежуточное соединение 46

2-Хлор-5-фтор-3-метилпиридин 1-оксид

К 2-хлор-5-фтор-3-метилпиридину (100 мг, 0,687 ммоль) в трифторуксусной кислоте (TFA) (10 мл) добавляли H_2O_2 (0,351 мл, 3,43 ммоль) медленно в атмосфере азота при 70°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов и концентрировали. Добавляли воду (5 мл) и 20 мл DCM. Смесь доводили до pH 7 28% раствором гидроксида аммония и затем экстрагировали при помощи DCM (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-5-фтор-3-метилпиридин 1-оксида (100 мг, 0,532 ммоль, 77% выход). ЖХ-МС m/z 162,0 $(M+H)^+$, 1,11 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 47

2-Хлор-3-метил-5-(метиламино)-4-нитропиридин 1-оксид

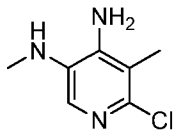


К раствору 2-хлор-5-фтор-3-метилпиридин 1-оксида (100 мг, 0,619 ммоль) в H_2SO_4 (5 мл, 94 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота медленно добавляли нитрат калия (250 мг,

2,476 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов, после этого смесь выливали в 50 мл льда/воды. Твердое вещество фильтровали и сушили в условиях высокого вакуума с получением 2-хлор-5-фтор-3-метил-4-нитропиридин 1-оксида (100 мг, 0,339 ммоль, 54,8% выход) в виде желтого твердого вещества. Смесь 2-хлор-5-фтор-3-метил-4-нитропиридин 1-оксида (100 мг, 0,484 ммоль) и метанамина (10 мл, 85 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали, затем добавляли 10 мл воды. Твердое вещество фильтровали и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-3-метил-5-(метиламино)-4-нитропиридин 1-оксида (100 мг, 0,409 ммоль, 84% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 218,0 $(M+H)^+$, 1,36 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 48

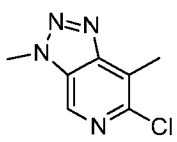
6-Хлор-N3,5-диметилпиридин-3,4-диамин



К 2-хлор-3-метил-5-(метиламино)-4-нитропиридин 1-оксиду (100 мг, 0,460 ммоль) в этаноле (10 мл) при 20°C в атмосфере азота медленно добавляли никель (27,0 мг, 0,460 ммоль). Смесь гидрировали при 40 ф/дюйм^2 (2,812 кг/см^2) в аппарате Парра при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 6-хлор-N3,5-диметилпиридин-3,4-диамина (80 мг, 0,308 ммоль, 66,9% выход) в виде dark твердого вещества. ЖХ-МС m/z 172,1 $(M+H)^+$, 1,01 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 49

6-Хлор-3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин

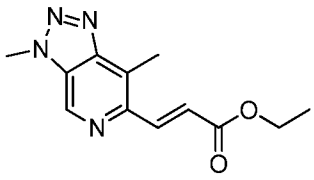


К раствору 6-хлор-N3,5-диметилпиридин-3,4-диамина (80 мг, 0,466 ммоль) в H_2SO_4 (0,5 мл, 9,38 ммоль) и 5 мл воды добавляли

нитрит натрия (260 мг, 3,77 ммоль) в воде (5 мл) медленно в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 часов. Твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения 6-хлор-3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридина (50 мг, 0,137 ммоль, 29,4% выход). ЖХ-МС m/z 183,0 $(M+H)^+$, 1,45 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 50

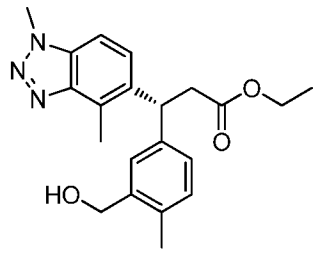
(E)-Этил 3-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин-6-ил)акрилат



Смесь 6-хлор-3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридина (100 мг, 0,548 ммоль), (E)-этил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилата (124 мг, 0,548 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (31,6 мг, 0,027 ммоль) и карбоната калия (151 мг, 1,095 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (DME) (3 мл) и этаноле (0,3 мл) нагревали в микроволновой печи при 150°C в течение 2 часов (высокое поглощение). Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeOH/0,05%NH_3H_2O/H_2O =50%) с получением указанного в заголовке соединения (E)-этил 3-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин-6-ил)акрилата (15 мг, 0,059 ммоль, 10,59% выход). ЖХ/МС m/z 247,1 $(M+H)^+$, 1,67 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 51

(R)-Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат

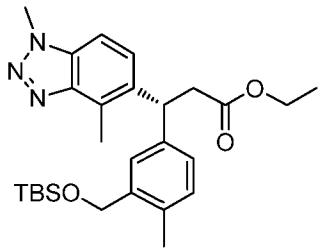


К раствору (E)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (7,5 г, 30,6 ммоль) в 1,4-

диоксане (60 мл) и воде (30 мл) добавляли (2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол (15,17 г, 61,2 ммоль) и TEA (8,52 мл, 61,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) димер (0,754 г, 1,529 ммоль) под защитой азота, после этого смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5:4) с получением рецемического соединения, которое разделяли хиральной СКФХ хроматографией, с получением указанного в заголовке соединения (R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (3,2 г, 8,45 ммоль, 27,6% выход). ЖХ-МС m/z 368,2 $(M+H)^+$, 1,53 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 52

(R)-Этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат

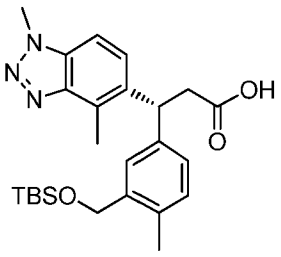


К раствору (R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (3,2 г, 8,71 ммоль) в дихлорметане (DCM) (30 мл) при 0°C добавляли имидазол (1,186 г, 17,42 ммоль), DMAP (0,053 г, 0,435 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (1,969 г, 13,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C - 25°C в течение 2 часов. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×8 мл) и насыщенным солевым раствором (2×8 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5%) с

получением указанного в заголовке соединения (R)-этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (3,2 г, 6,44 ммоль, 74,0% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 482,2 $(M+H)^+$, 1,98 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 53

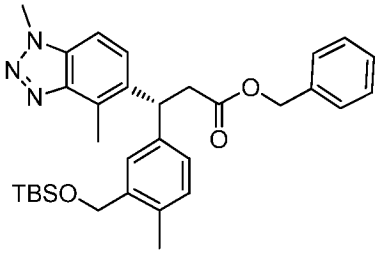
(R)-3-(3-(((Трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота



К раствору (R)-этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (3,1 г, 6,44 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (5,00 мл)/метаноле (10 мл) добавляли LiOH (0,462 г, 19,31 ммоль) в воде (5,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Растворитель концентрировали. Остаток доводили до pH 5 при помощи 3M HCl (3,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органическую фазу промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (R)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (2,9 г, 4,67 ммоль, 72,5% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 454,2 мин $(M+H)^+$, 1,84 (время удерживания).

Промежуточное соединение 54

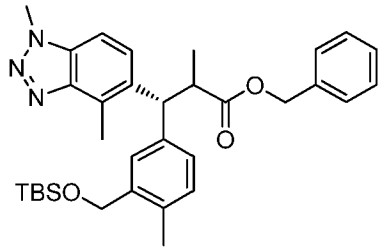
(R)-Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору (R)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (2,8 г, 6,17 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли (бромметил)бензол (1,161 г, 6,79 ммоль) и K_2CO_3 (1,706 г, 12,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Растворитель выпаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (R)-бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (2,5 г, 3,68 ммоль, 59,6% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 544,3 $(M+H)^+$, 2,48 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 55

(3R)-Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноат

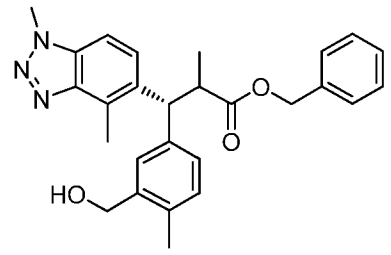


К раствору (R)-бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (300 мг, 0,552 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) при -78°C добавляли раствор 1 M LDA в ТГФ (118 мг, 1,103 ммоль). Винно-красный раствор перемешивали при -78°C в течение 45 мин и затем добавляли одной порцией MeI (0,034 мл, 0,552 ммоль). Затем винно-красный цвет изменялся до светло-желтого. Реакционную смесь перемешивали при

-78°C в течение 45 мин, после этого смесь разбавляли при помощи EtOAc (75 мл) и воды (25 мл). Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (25 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (25 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Эту реакцию повторяли 4 раза (в общей сложности 1,5 г исходного вещества). Эти пять партий объединяли и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,05%HN_4HCO_3/H_2O: CH_3CN=5%~95%) с получением указанного в заголовке соединения (3R)-бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноата (250 мг, 0,426 ммоль, 15,44% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 558,3 $(M+H)^+$, 2,50 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 56

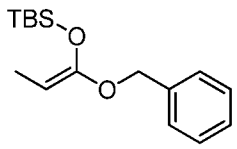
(3R)-Бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат



К раствору (3R)-бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноата (240 мг, 0,430 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) при 0°C добавляли TBAF (124 мг, 0,473 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органический слой промывали водой (30 мл) и насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали при помощи ТСХ на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (3R)-бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (154 мг, 0,330 ммоль, 77% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 444,2 $(M+H)^+$, 1,90 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 57

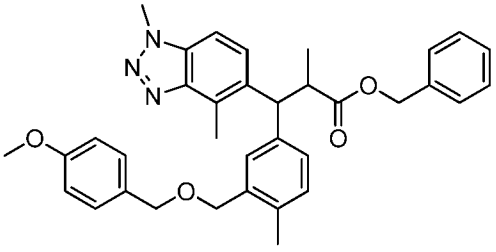
(Z)-((1-(Бензилокси)проп-1-ен-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан



К раствору диизопропиламина (19,10 мл, 134 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (200 мл) при 0°C добавляли бутиллитий (53,6 мл, 134 ммоль, 2,5М раствор в гексане). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем смесь охлаждали до -78°C, добавляли бензилпропионат (20 г, 122 ммоль) в ТГФ (10 мл) и хлортриметилсилан (15,88 г, 146 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Смесь нагревали до температуры окружающей среды, затем растворитель удаляли. Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали петролейным эфиром (2×150 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали дистилляцией (0,5 Hg, 82-90°C) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400МГц,$CDCl_3$) δ=7,18-7,07 (м, 6H), 4,63 (с, 2H), 1,38 (д, J=2,4 Гц, 3H), 0,03 (с, 9H).

Промежуточное соединение 58

Бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((4-метоксибензил) окси)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат

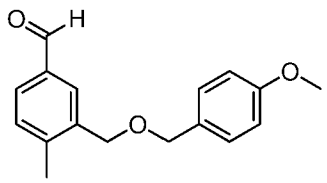


К раствору (Z)-((1-(бензилокси)проп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилана (6,79 г, 28,7 ммоль) в безводном ацетонитриле (40 мл) медленно добавляли DBU (0,029 мл, 0,192 ммоль) и 2,2,2-трихлорацетонитрил (1,660 г, 11,50 ммоль) под N_2 защитой. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем к реакционной смеси добавляли (1,4-

диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)метанол (4 г, 9,58 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (0,135 г, 0,479 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Добавляли воду (20 мл) для гашения реакции. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (1,2 г, 2,086 ммоль, 21,78% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 563,8 $(M+H)^+$, 1,95 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 59

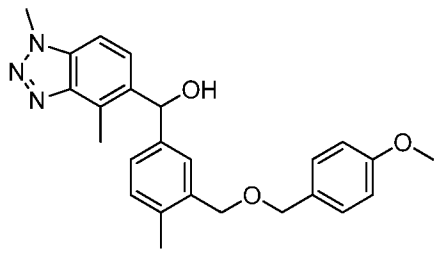
3-(((4-Метоксибензил)окси)метил)-4-метилбензальдегид



К раствору 4-бром-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1-метилбензола (80 г, 249 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (800 мл) при -78°C в атмосфере азота осторожно добавляли бутиллитий (120 мл, 299 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 65 мин и затем добавляли DMF (38,6 мл, 498 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C - 25°C еще в течение 30 мин. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл), органический слой промывали водой (300 мл) и насыщенным солевым раствором (2×100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток промывали смесью петролейный эфир/этилацетат=10/1 (2000 мл) с получением указанного в заголовке соединения 3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилбензальдегида (50 г, 185 ммоль, 74,3% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 288,1 $(M+H_2O)$, 2,044 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 60

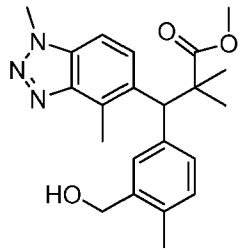
(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)метанол



К раствору 5-бром-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (36 г, 159 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (ТГФ) (500 мл) добавляли трет-бутиллитий (147 мл, 191 ммоль) при -78°C под защитой азота. Смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 часа. Затем к реакционной смеси добавляли раствор 3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилбензальдегида (43,0 г, 159 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (ТГФ) (500 мл). После перемешивания при -78°C в течение 1,5 часа реакционную смесь нагревали до 25°C и продолжали перемешивать еще в течение 1 часа. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (100 мл) для гашения реакции. Затем реакционную смесь экстрагировали при помощи EtOAc (2×300 мл). Объединенные органический слой промывали насыщенным солевым раствором (2×200 мл), сушили при помощи $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc:PE=1:5) с получением указанного в заголовке соединения (1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)метанола (24 г, 57,5 ммоль, 36,1% выход) в виде прозрачного масла. ЖХ/МС m/z 418,2 $(M+H)^+$, 2,05 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 61

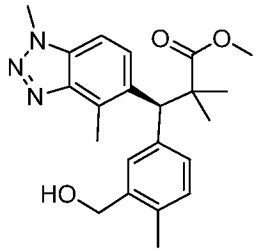
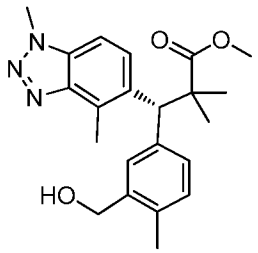
Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору (1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)метанола (15,0 г, 35,9 ммоль) в дихлорметане (DCM) (250,0 мл) добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (12,53 г, 71,9 ммоль), затем к реакционной смеси медленно по каплям добавляли тетрахлорид титана (3,96 мл, 35,9 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C под защитой N_2. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин в атмосфере N_2, затем нагревали до температуры окружающей среды и продолжали перемешивать еще в течение 4 часов. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (100 мл) при 0°C. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали при помощи DCM (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(1, 4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (3,0 г, 7,63 ммоль, 21,23% выход) в виде твердого вещества. ЖХ/МС m/z 382,2 $(M+H)^+$, 1,82 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 62

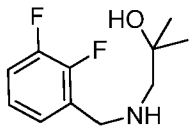
(S)-Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат и (R)-метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат

Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат (4,5 г, 11,80 ммоль) разделяли хиральной СКФХ хроматографией с получением изомера 1- (S)-метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (1,4 г, 3,49 ммоль, 29,6%) и изомера 2-(R)-метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (1,1 г, 2,74 ммоль, 23,22%).

Промежуточное соединение 63

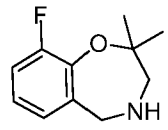
1-((2,3-Дифторбензил)амино)-2-метилпропан-2-ол



К раствору 2,3-дифторбензальдегида (10 г, 70,4 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли 1-амино-2-метилпропан-2-ол (6,27 г, 70,4 ммоль) и NaOH (7,04 мл, 7,04 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 часа и затем добавляли $NaBH_4$ (1,065 г, 28,1 ммоль) по порциям в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле. Фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (10 г, 44,0 ммоль, 62,5% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z: 216,13$(M+H)^+$, 1,915мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 64

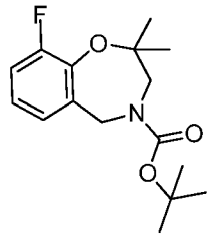
9-Фтор-2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин



К раствору 1-((2,3-дифторбензил)амино)-2-метилпропан-2-ола (2 г, 9,29 ммоль) в диметилсульфоксида (DMSO) (20 мл) добавляли трет-бутоксид калия (2,085 г, 18,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×100 мл), насыщенным солевым раствором (100 мл) и затем сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 5,77 ммоль, 62,1% выход) в виде клейкой жидкости. ЖХ-МС: m/z:196,09 $(M+H)^+$, 1,875 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 65

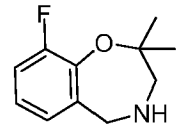
Трет-Бутил 9-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилат



К раствору 9-фтор-2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (5 г, 25,6 ммоль) в дихлорметане (DCM) (50 мл) при 0°C добавляли TEA (7,14 мл, 51,2 ммоль) и Boc-ангидрид (7,73 мл, 33,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (6,5 г, 21,47 ммоль, 84% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z: 239,94$(M-56)^+$, 6,256 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 66

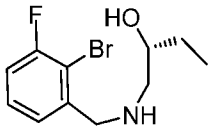
9-Фтор-2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид



К раствору трет-бутил 9-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (6,5 г, 22,01 ммоль) в дихлорметане (DCM) (20 мл) при 10°C добавляли 4 M HCl в 1,4-диоксане (16,51 мл, 66,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа. Образовавшийся осадок фильтровали и растирали в порошок с гексаном, тщательно сушили с получением указанного в заголовке соединения (4,47 г, 18,99 ммоль, 86% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 196,0 $(M-HCl)^+$, 3,335 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 67

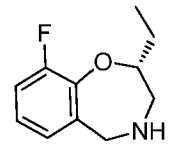
(R)-1-((2-Бром-3-фторбензил)амино)бутан-2-ол



К раствору 2-бром-3-фторбензальдегида (600 мг, 2,96 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли (R)-1-аминобутан-2-ол (263 мг, 2,96 ммоль) и 1 N NaOH (0,5 мл, 0,500 ммоль) в атмосфере азота. Добавляли $NaBH_4$ (224 мг, 5,91 ммоль) при 0°C по порциям в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 72 часов. Полученную смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 2,173 ммоль, 73,5% выход) в виде бесцветной жидкости. ЖХ-МС: m/z 278,17 $(M+H)^+$, 1,307 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 68

(R)-2-Этил-9-фтор-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин

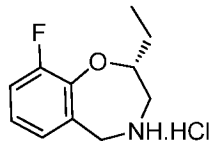


К раствору (R)-1-((2-бром-3-фторбензил)амино)бутан-2-ола (600 мг, 2,173 ммоль) в изопропаноле (15 мл) добавляли Cs_2CO_3

(601 мг, 4,35 ммоль) и иодид меди(I) (41,4 мг, 0,217 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в микроволновом реакторе в течение 48 часов. Реакционную смесь гасили холодной водой, экстрагировали два раза при помощи EtOAc, затем насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 1,430 ммоль, 65,8% выход) в виде жидкости. ЖХ-МС: m/z 196,21 $(M+H)^+$, 1,26 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 69

(R)-2-Этил-9-фтор-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид

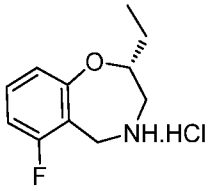
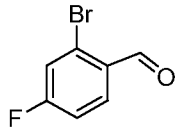
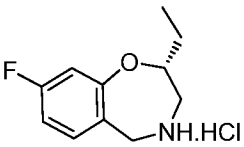
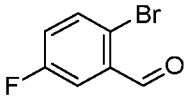
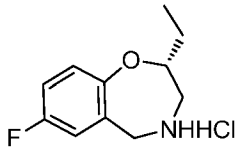
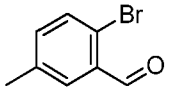
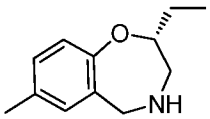
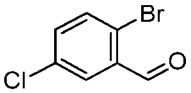
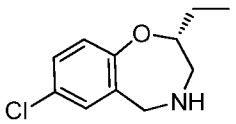
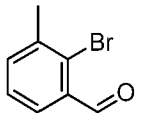
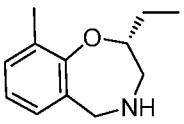
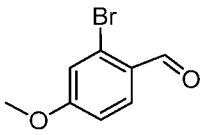
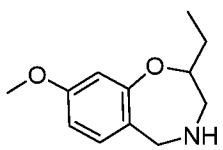


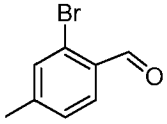
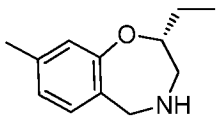
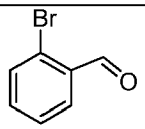
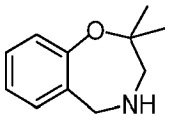
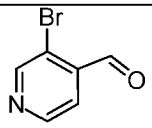
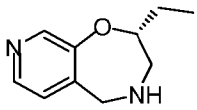
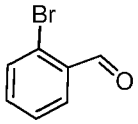
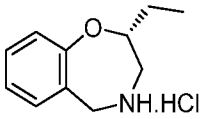
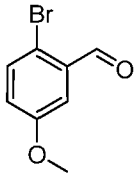
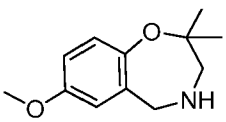
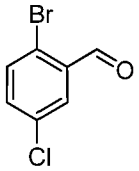
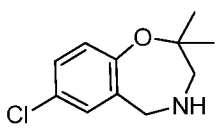
К раствору (R)-2-этил-9-фтор-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (250 мг, 1,281 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 0°C добавляли 4 М HCl в диоксане (2 мл, 8,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и растирали в порошок с гексаном, диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, 1,139 ммоль, 89% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 196,1 $(M+H)^+$, 3,3 мин (время удерживания).

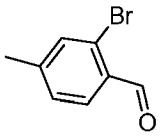
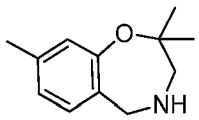
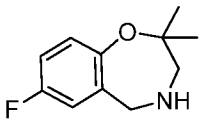
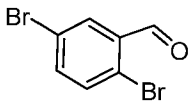
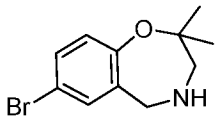
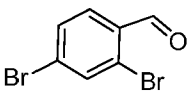
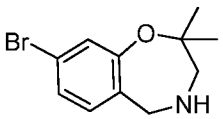
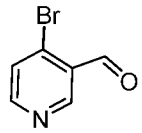
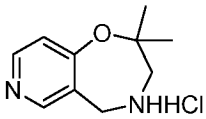
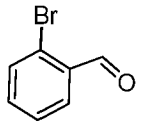
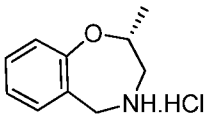
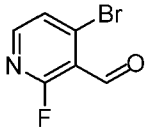
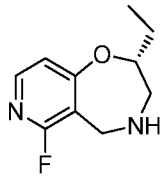
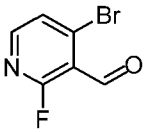
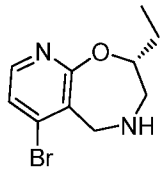
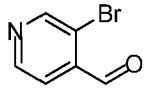
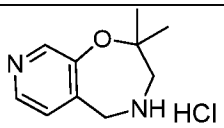
Соединения в Таблице 1 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения (R)-2-этил-9-фтор-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорида, с использованием трет-бутоксида калия для циклизации. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 1

Реагент	Название продукта	Структура продукта	$(M+H)^+$	Время удержи вания

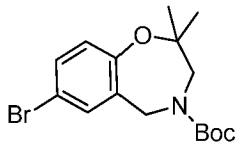
				(мин)
	(R)-2-Этил-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид		196,1	3,38
	(R)-2-Этил-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид		196,0	3,38
	(R)-2-Этил-7-фтор-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид		196,15	1,20
	(R)-2-Этил-7-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин		192,35	3,02
	(R)-7-Хлор-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин		212,17	3,41
	(R)-2-Этил-9-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин		192,0	3,47
	2-Этил-8-метокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин		1H ЯМР (400МГц, D6-DMSO) δ=7,03 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,57-6,45 (м, 2H), 3,77-3,69 (м,	

			5H), 3,79-3,61 (м, 1H), 3,55-3,44 (м, 1H), 3,05 (шир.д, J=13,4 Гц, 1H), 2,76-2,66 (м, 1H), 1,60-1,41 (м, 2H), 1,01 (т, J=7,3 Гц, 3H).	
	(R)-2-Этил-8-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин		192,35	3,00
	2,2-Диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин		178,19	2,72
	(R)-2-Этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин		179,26	2,37
	(R)-2-Этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид		178,1	1,563
	7-Метокси-2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин		208,1	3,17
	7-хлор-2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин		212,0	3,49

	2,2,8-Триметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин		192,20	1,36
	7-Фтор-2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин		196,11	1,22
	7-Бром-2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин		256,07	1,45
	8-Бром-2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин		256,15	1,52
	2,2-Диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорид		179,0	2,7
	(R)-2-Метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид		164,23	2,36
	(R)-2-Этил-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин		197,0	4,3
	(R)-6-Бром-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин		256,9, 258,9	4,23
	2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин		179,0 (M-HCl)$^+$	3,33

Промежуточное соединение 70

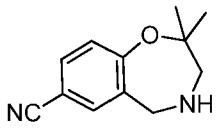
Трет-Бутил 7-бром-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилат



К раствору 7-бром-2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (700 мг, 2,73 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5 мл) при температуре окружающей среды добавляли TEA (0,381 мл, 2,73 ммоль). Добавляли трет-бутилдикарбонат (596 мг, 2,73 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 2,444 ммоль, 89% выход) в виде жидкости. ЖХ-МС m/z 300,13 $(M+H)^+$, 4,23 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 71

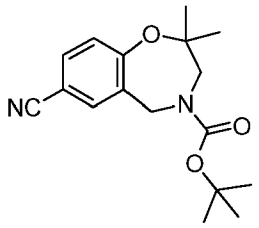
2,2-Диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбонитрил



К раствору трет-бутил 7-бром-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (300 мг, 0,842 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (5 мл) при температуре окружающей среды добавляли $Zn(CN)_2$ (99 мг, 0,842 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 20 мин, с последующим добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (97 мг, 0,084 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 1 часа при 95°C. Реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,101 ммоль, 12,02% выход) в виде жидкости. ЖХ-МС m/z 203,21 $(M+H)^+$, 1,22 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 72

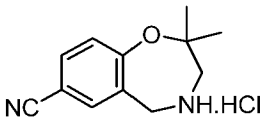
трет-Бутил 7-циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилат



К раствору 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбонитрила (270 мг, 1,335 ммоль) и TEA (0,186 мл, 1,335 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5 мл) при 0°C добавляли трет-бутилдикарбонат (291 мг, 1,335 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 0,930 ммоль, 69,7% выход) в виде жидкости. ЖХ-МС m/z 247,15 $(M+H)^+$, 2,63 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 73

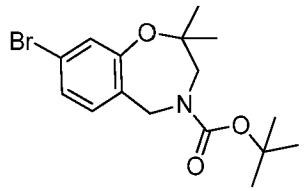
2,2-Диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбонитрил гидрохлорид



К раствору трет-бутил 7-циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (300 мг, 0,992 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 0°C добавляли 4M HCl в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и растирали в порошок со смесью 1:4 диэтиловый эфир:гексан. Смесь сушили с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 0,776 ммоль, 78% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 203,24 $(M+H)^+$, 1,17 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 74

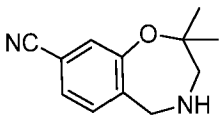
Трет-Бутил 8-бром-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилат



К раствору 8-бром-2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (800 мг, 3,12 ммоль) в дихлорметане (DCM) (15 мл) при 0°C добавляли TEA (0,871 мл, 6,25 ммоль) и boc-ангидрид (0,870 мл, 3,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и затем гасили ледяной водой и экстрагировали при помощи DCM два раза. Органический слой сушили при помощи Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 2,429 ммоль, 78% выход) в виде бесцветной жидкости. ЖХ-МС m/z 255,9 $(M-Boc)^+$, 4,33 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 75

2,2-Диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбонитрил

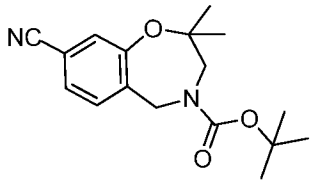


К раствору трет-бутил 8-бром-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (450 мг, 1,263 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (5 мл) добавляли $Zn(CN)_2$ (178 мг, 1,516 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин с последующим добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (146 мг, 0,126 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 1 часа при 90°C. Реакционную смесь гасили ледяной водой, экстрагировали два раза при помощи EtOAc, промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над

безводным Na_2SO_4 и фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,989 ммоль, 78% выход). ЖХ-МС m/z 203,16 $(M+H)^+$, 1,30 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 76

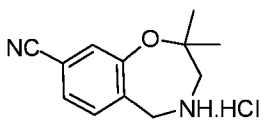
трет-Бутил 8-циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилат



К раствору 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбонитрила (400 мг, 1,978 ммоль) в дихлорметане (DCM) (15 мл) при 0°C добавляли TEA (0,551 мл, 3,96 ммоль) и BOC-ангидрид (0,551 мл, 2,373 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и гасили ледяной водой и экстрагировали два раза при помощи DCM. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 0,690 ммоль, 34,9% выход) в виде бесцветной жидкости. ЖХ-МС m/z 203,0 $(M-BOC)^+$, 3,94 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 77

2,2-Диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбонитрил гидрохлорид

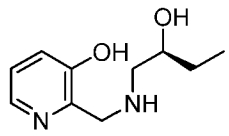


К раствору трет-бутил 8-циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (200 мг, 0,661 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 0°C добавляли 4M HCl в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и растирали в порошок с диэтиловым эфиром

с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 0,537 ммоль, 81% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: 203,24 m/z: $M+H)^+$, 1,17 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 78

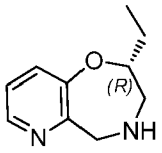
(S)-2-(((2-Гидроксибутил)амино)метил)пиридин-3-ол



К раствору (S)-1-аминобутан-2-ола (0,724 г, 8,12 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли NaOH (0,812 мл, 0,812 ммоль). Через 30 мин добавляли $NaBH_4$ (0,246 г, 6,50 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов и затем концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в воде (5 мл), экстрагировали при помощи 10% MeOH в DCM. Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 3,61 ммоль, 44,5% выход). ЖХ-МС: m/z 197,0 $(M+H)^+$, 2,31 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 79

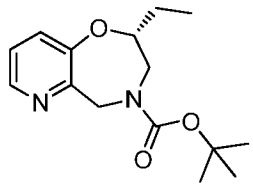
(R)-2-Этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин



К раствору (S)-2-(((2-гидроксибутил)амино)метил)пиридин-3-ола (800 мг, 4,08 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (15 мл) при 0°C добавляли трифенилфосфин (1604 мг, 6,11 ммоль) и DEAD (0,968 мл, 6,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Неочищенный остаток концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,711 ммоль, 17,44% выход). ЖХ/МС: m/z-179,0 $(M+H)^+$, 2,86 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 80

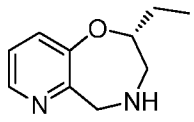
(R)-трет-Бутил 2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилат



К раствору (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепина (250 мг, 1,403 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5 мл) добавляли TEA (0,293 мл, 2,104 ммоль) и BOC-ангидрид (0,326 мл, 1,403 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой и экстрагировали при помощи DCM (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,533 ммоль, 38,0% выход). ЖХ/МС: m/z-279,29 $(M+H)^+$, 2,07 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 81

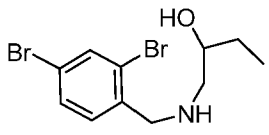
(R)-2-Этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин



К раствору (R)-трет-бутил 2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (200 мг, 0,719 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при 0°C добавляли 4 M HCl в 1,4-диоксане (0,359 мл, 0,719 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и затем растворяли в DCM (20 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2×15 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 0,282 ммоль, 39,3% выход). ЖХ/МС: m/z=179,23 $(M+H)^+$, 2,66 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 82

1-((2,4-Дибромбензил)амино)бутан-2-ол

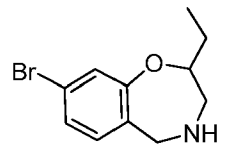


К раствору 2,4-дибром-1-(бромметил)бензола (700 мг, 2,129

ммоль) и 1-аминобутан-2-ола (190 мг, 2,129 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (20 мл) и воде (4,00 мл) при температуре окружающей среды добавляли K_2CO_3 (441 мг, 3,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 часов, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 0,900 ммоль, 42,3% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: m/z=337,9 $(M+H)^+$, 3,699 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 83

8-Бром-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин

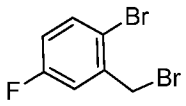
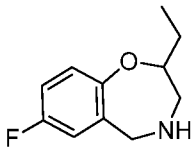
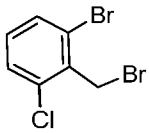
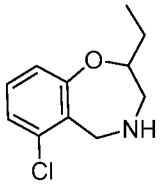


К раствору 1-((2,4-дибромбензил)амино)бутан-2-ола (400 мг, 1,187 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (5 мл) в герметично закрываемой пробирке при температуре окружающей среды добавляли Cs_2CO_3 (773 мг, 2,374 ммоль) и иодид меди(I) (45,2 мг, 0,237 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 30 часов. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли ледяной водой (30 мл). Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 0,471 ммоль, 39,7% выход). ЖХ-МС: m/z 255,9 $(M+H)^+$, 3,585 мин (время удерживания).

Соединения в Таблице 2 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения 8-бром-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут

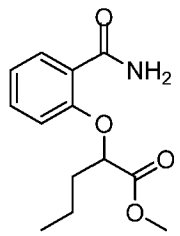
включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 2

Реагент	Название продукта	Структура продукта	$(M+H)^+$	Время удерживания (мин)
	2-Этил-7-фтор-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин		196,01	3,37
	6-Хлор-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин		212,0	1,57

Промежуточное соединение 84

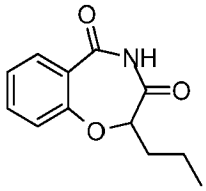
Метил 2-(2-карбамоилфенокси)пентаноат



К 2-гидроксибензамиду (500 мг, 3,65 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) добавляли метил 2-бромпентаноат (1067 мг, 5,47 ммоль) и карбонат калия (504 мг, 3,65 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 1,5 часа при 120°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 дней и затем фильтровали. Смесь промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле. Нужные фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, 2,98 ммоль, 82% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 251,9 $(M+H)^+$, 0,78 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 85

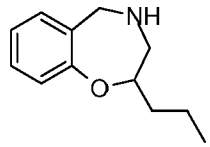
2-Пропилбензо[f][1,4]оксазепин-3,5(2H,4H)-дион



К метил 2-(2-карбамоилфенокси)пентаноату (300 мг, 1,194 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (3 мл) медленно добавляли метоксид натрия (2,388 мл, 1,194 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 23 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (116 мг, 0,529 ммоль, 44,3% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 220,0 $(M+H)^+$, 0,87 мин (время удерживания).

Промежуточное соединение 86

2-Пропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин

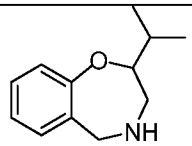
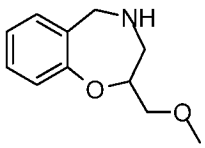
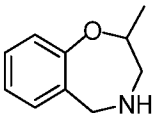


К суспензии LAH (60,2 мг, 1,587 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2 мл) добавляли раствор 2-пропилбензо[f][1,4]оксазепин-3,5(2H,4H)-диона (116 мг, 0,529 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 1,5 часа при 100°C. Добавляли по каплям насыщенный раствор Na_2SO_4 (0,26 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционная смесь из серой становилась белым раствором. Твердое вещество фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,523 ммоль, 99% выход). ЖХ-МС m/z 192,0 $(M+H)^+$, 0,54 мин (время удерживания).

Соединения в Таблице 3 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения 2-пропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут

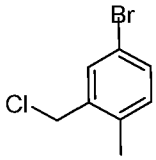
включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 3

Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
	2-Изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин	192,1	0,61
	2-(Метоксиметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин	194,0	0,43
	2-Метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин	163,9	0,42

Промежуточное соединение 87

Бром-2-(хлорметил)-1-метилбензол

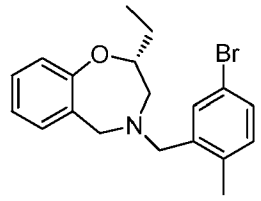


К раствору (5-бром-2-метилфенил)метанола (5 г, 24,87 ммоль) в дихлорметане (DCM) (50 мл) при 10°C добавляли $SOCl_2$ (2,72 мл, 37,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Смесь концентрировали и затем разбавляли раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали при помощи EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 22,78 ммоль, 92% выход) в виде бесцветной жидкости. 1H ЯМР (400МГц, dmso) δ=7,62 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=2,2, 8,1 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,30 (с, 1H).

Промежуточное соединение 88

(R)-4-(5-Бром-2-метилбензил)-2-этил-2,3,4,5-

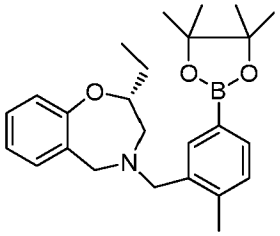
тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин



К раствору (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (2,261 г, 12,76 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли 4-бром-2-(хлорметил)-1-метилбензол (2 г, 9,11 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (4,77 мл, 27,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 1 часа. Смесь охлаждали, разбавляли ледяной водой и экстрагировали при помощи EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (6 г, 12,43 ммоль, 136% выход) в виде бесцветной жидкости. ЖХ/МС: m/z: 360,22 $(M+H)^+$, 2,17 мин. (время удерживания)

Промежуточное соединение 89

(R)-2-Этил-4-(2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин

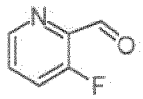
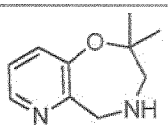
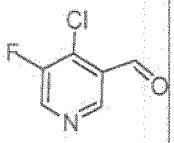
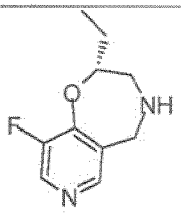
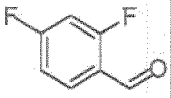
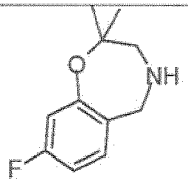
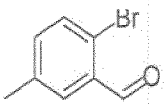
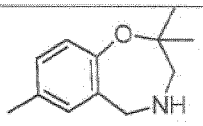


К раствору (R)-4-(5-бром-2-метилбензил)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (3 г, 8,33 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (2,54 г, 9,99 ммоль) и ацетат калия (1,634 г, 16,65 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин, после этого добавляли $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ аддукт (0,680 г, 0,833 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь

фильтровали через целит и промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 5,31 ммоль, 63,8% выход) в виде смолы. ЖХ/МС: m/z: 408,42 $(M+H)^+$, 2,17 мин (время удерживания)

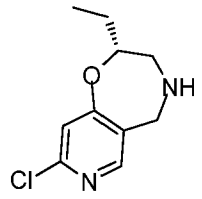
Соединения в Таблице 4 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения 9-фтор-2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорида. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 4

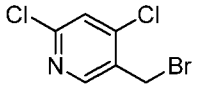
Реагент	Название продукта	Структура продукта	$(M+H)^+$	Время удерживания (мин)
	2,2-Диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин гидрохлорид		178,92	1,057
	(R)-2-Этил-9-фтор-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин, Гидрохлорид		197,0	4,11
	8-Фтор-2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид		196,06	3,796
	2,2,7-триметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид		192,27	1,32

Промежуточное соединение 90

(R)-8-Хлор-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорид

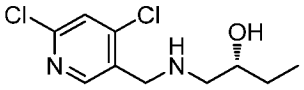


5-(Бромметил)-2,4-дихлорпиридин



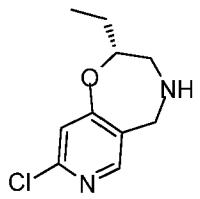
К раствору (4,6-дихлорпиридин-3-ил)метанола (7 г, 39,3 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли PBr_3 (7,42 мл, 79 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали при помощи DCM (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (40 мл) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7 г, 22,54 ммоль, 57,3% выход). ЖХ/МС: m/z: 240,2 $(M+2H)^+$, 2,43 мин (время удерживания)

(R)-1-(((4,6-Дихлорпиридин-3-ил)метил)амино)бутан-2-ол



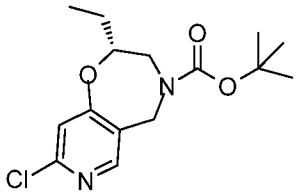
К раствору (R)-1-аминобутан-2-ола (5,18 г, 58,1 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли 5-(бромметил)-2,4-дихлорпиридин (7 г, 29,1 ммоль) и TEA (8,10 мл, 58,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 25°C. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 17,64 ммоль, 60,7% выход). ЖХ-МС: m/z 249,23 $(M+H)^+$, 3,55 мин (время удерживания)

(R)-8-Хлор-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин



К раствору (R)-1-(((4,6-дихлорпиридин-3-ил)метил)амино)бутан-2-ола (5 г, 20,07 ммоль) в диметилсульфоксидк (50 мл) при 0°C добавляли трет-бутоксид калия (5,63 г, 50,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали ледяной водой (4×50 мл), затем промывали насыщенным солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 8,52 ммоль, 42,5% выход). ЖХ-МС: m/z: 212,97 $(M+H)^+$, 1,834 мин (время удерживания)

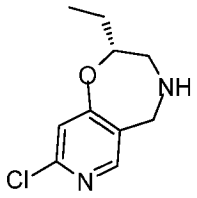
(R)-трет-Бутил 8-хлор-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилат



К раствору (R)-8-хлор-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепина (2 г, 9,40 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли TEA (1,966 мл, 14,11 ммоль) и Boc_2O (2,183 мл, 9,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 6,22 ммоль,

66,1% выход). ЖХ-МС: m/z: 313,04 $(M+H)^+$, 5,76 мин (время удерживания)

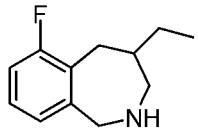
(R)-8-Хлор-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорид



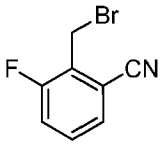
К раствору (R)-трет-бутил 8-хлор-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (1,7 г, 5,43 ммоль) в диоксане (20 мл) при 0°C добавляли 4M HCl в 1,4-диоксане (4,08 мл, 16,30 ммоль). Смеси давали нагреться до 25°C и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали. К остатку добавляли диэтиловый эфир (20 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 5,50 ммоль, 101% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: 213,1 $(M-HCl)^+$, 3,877 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 91

4-Этил-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Hбензо[c]азепин гидрохлорид



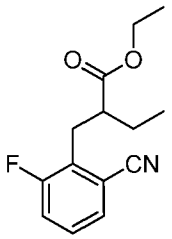
2-(Бромметил)-3-фторбензонитрил



К раствору 3-фтор-2-метилбензонитрила (1 г, 7,40 ммоль) в CCl_4 (10 мл, 104 ммоль) добавляли AIBN (0,243 г, 1,480 ммоль) и NBS (1,580 г, 8,88 ммоль). Реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали

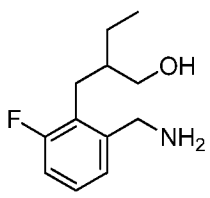
этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием 5% этилацетата в н-гексане с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 2,336 ммоль, 31,6% выход). ГХ-МС m/z 213,0, 8,036 мин (время удерживания)

Этил 2-(2-циано-6-фторбензил)бутаноат



К раствору этилбутирата (271 мг, 2,336 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C добавляли LDA (500 мг, 4,67 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. Затем добавляли раствор 2-(бромметил)-3-фторбензонитрила (500 мг, 2,336 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при этой же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Смеси давали нагреться до 25°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием 5% этилацетата в н-гексане с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 0,742 ммоль, 31,8% выход. ЖХ-МС: m/z 250,02 $(M+H)^+$, 2,49 мин (время удерживания)

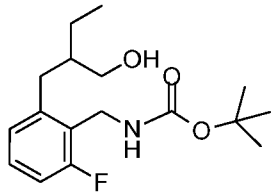
2-(2-(Аминометил)-6-фторбензил)бутан-1-ол



К раствору этил 2-(2-циано-6-фторбензил)бутаноата (400 мг,

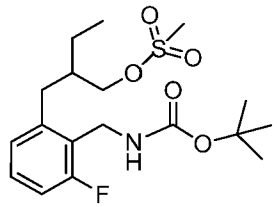
1,605 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C добавляли LAH (1,605 мл, 1,605 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na_2SO_4 (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, 0,905 ммоль, 56,4% выход). ЖХ-МС: m/z 212,28 $(M+H)^+$, 2,99 мин (время удерживания)

трет-Бутил 3-фтор-2-(2-(гидроксиметил)бутил)бензилкарбамат



К раствору 2-(2-(аминометил)-6-фторбензил)бутан-1-ола (320 мг, 1,515 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли Boc_2O (0,352 мл, 1,515 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали при помощи DCM (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием 20% этилацетата в н-гексане с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 0,809 ммоль, 53,4% выход. ГХ-МС m/z 312,37$(M+H)^+$, 5,50 мин (время удерживания)

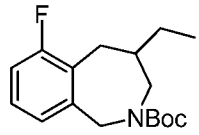
2-(2-(((трет-Бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторбензил)бутилметансульфонат



К раствору трет-бутил 2-фтор-6-(2-(гидроксиметил)бутил)бензилкарбамата (300 мг, 0,963 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли TEA (0,269 мл, 1,927 ммоль).

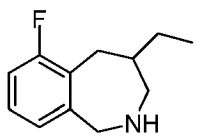
Реакционную смесь охлаждали до 0°C затем добавляли мезилхлорид (0,188 мл, 2,409 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали при помощи DCM (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием 15% этилацетата в н-гексане с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, 0,591 ммоль, 61,3% выход). ЖХ-МС: m/z 390,06$(M+H)^+$, 2,56 мин (время удерживания)

трет-Бутил 4-этил-6-фтор-4,5-дигидро-1Нбензо[c]азепин-2(3Н)-карбоксилат



К раствору 2-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-6-фторбензил)бутилметансульфоната (3,98 г, 10,22 ммоль) в изопропаноле (40 мл) добавляли Cs_2CO_3 (8,32 г, 25,5 ммоль) и иодид меди(I) (0,195 г, 1,022 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 95°C в герметично закрытой пробирке в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом (50 мл) и фильтрат концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием 2% этилацетата в н-гексане с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 7,96 ммоль, 78% выход). ЖХ-МС: m/z 294,29$(M+H)^+$, 6,98 мин (время удерживания)

4-Этил-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Нбензо[c]азепин гидрохлорид

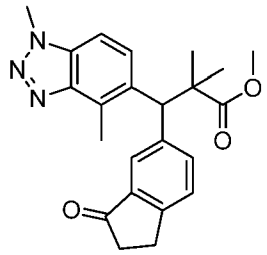


К раствору трет-бутил 4-этил-6-фтор-4,5-дигидро-1Н-бензо[c]азепин-2(3Н)-карбоксилата (2,5 г, 8,52 ммоль) в 1,4-

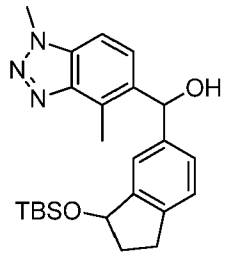
диоксане (5 мл) при 0° С добавляли HCl в диоксане (4 мл, 16,00 ммоль, 4М). Реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного остатка. К остатку добавляли диэтиловый эфир (20 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин затем фильтровали. Твердое вещество сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 6,28 ммоль, 73,7% выход) ЖХ-МС m/z 194,0$(M+H)^+$, 3,54 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 92

Метил 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(3-оксо-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)пропаноат



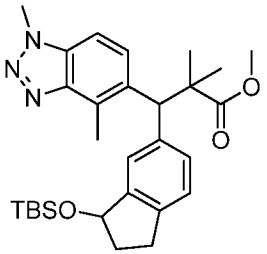
(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол



К раствору 5-бром-1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазола (3,60 г, 15,92 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (100 мл) добавляли трет-бутиллитий (13,47 мл, 17,51 ммоль) при -78°С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 1 часа, затем медленно добавляли 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбальдегид (4,40 г, 15,92 ммоль) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 2 часов и при температуре окружающей среды в течение 8 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3×).

Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (2,24 г, 11,76 ммоль, 11,08% выход). ЖХ/МС m/z 424,1 $(M+H)^+$, 1,97 (время удерживания).

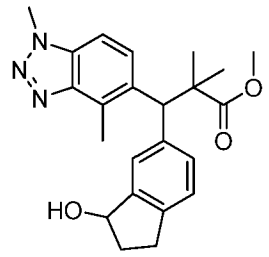
Метил 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору (3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (2 г, 4,72 ммоль) в безводном ацетонитриле (40 мл) медленно добавляли DBU (0,014 мл, 0,094 ммоль) и 2,2,2-трихлорацетонитрил (0,818 г, 5,67 ммоль) в атмосфере азота при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение получаса, после этого добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (2,057 г, 11,80 ммоль), с последующим добавлением 1,1,1-трифтор-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (0,066 г, 0,236 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, после этого добавляли 40 мл H_2O для гашения реакции и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=4:1) с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата в виде желтого твердого вещества.

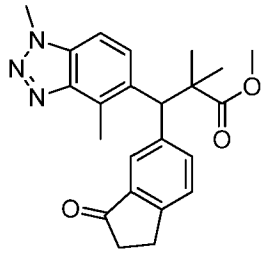
ЖХ/МС m/z 508,2 $(M+H)^+$, 2,52 (время удерживания).

Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору метил 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (1,1 г, 2,166 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (15 мл) при 0°C добавляли TBAF (0,623 г, 2,383 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, после этого смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (650 мг, 1,487 ммоль, 68,6% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС m/z 394,1 $(M+H)^+$, 1,88 (время удерживания).

Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пропаноат

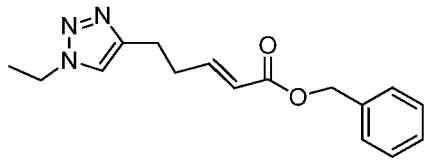


К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (650 мг, 1,652 ммоль) в дихлорметане (DCM) (50 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1401 мг, 3,30 ммоль) и

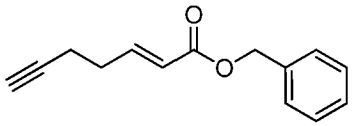
одну каплю воды. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 8 часов, после этого смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пропаноата (570 мг) в виде желтого масла. ЖХ/МС m/z 392,2 $(M+H)^+$, 1,65 (время удерживания).

Промежуточное соединение 93

(E)-Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноат

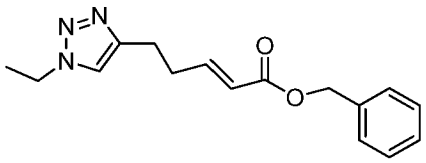


(E)-Бензил гепт-2-ен-6-иноат



К раствору 3-((2-(диметоксифосфорил)ацетокси)метил)бензол-1-илия (51,7 г, 201 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (150 мл) добавляли гидрид натрия (8,04 г, 201 ммоль)) небольшими порциями при 0°C. После перемешивания в течение 35 мин медленно добавляли пент-4-иналь (15,0 г, 183 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 50 мин. Добавляли 100 мл насыщенного раствора NH_4Cl и раствор экстрагировали при помощи DCM (2×). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=50:1) с получением желаемого продукта (E)-бензил гепт-2-ен-6-иноата (12,0 г, 56,0 ммоль, 30,7% выход) в виде масла. ЖХ/МС m/z 215,1 $(M+H)^+$, 2,00 (время удерживания).

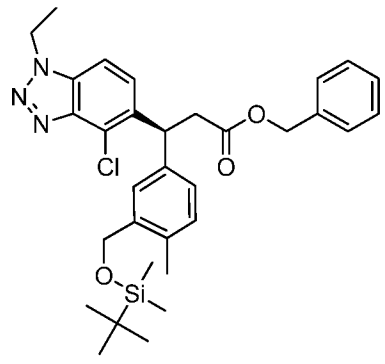
(E)-Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноат

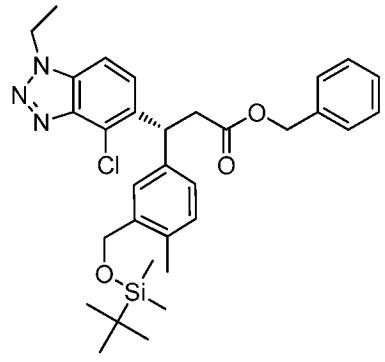


К раствору (E)-бензил гепт-2-ен-6-иноата (10,0 г, 46,7 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (200,0 мл) и воде (200,0 мл) медленно добавляли азид натрия (9,10 г, 140 ммоль), иодэтан (21,84 г, 140 ммоль), иодид меди(I) (1,778 г, 9,33 ммоль) и $NaHCO_3$ (11,76 г, 140 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (E)-бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноата (7,5 г, 24,97 ммоль, 53,5% выход). ЖХ/МС m/z 286,2 $(M+H)^+$, 1,78 (время удерживания).

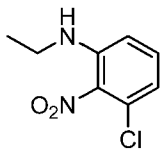
Промежуточное соединение 94

(S)-Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (R)-Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат





3-Хлор-N-этил-2-нитроанилин



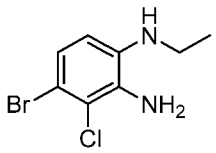
1-Хлор-3-фтор-2-нитробензол (25 г, 142 ммоль) в этанамине

(200 мл, 1198 ммоль) перемешивали при 40°C в течение 16 часов, после этого добавляли 300 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 3-хлор-N-этил-2-нитроанилина (30 г, 139 ммоль, 98% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 201,1 $(M+H)^+$, 2,06 (время удерживания).

4-Бром-3-хлор-N-этил-2-нитроанилин

К раствору 3-хлор-N-этил-2-нитроанилина (30 г, 150 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (200 мл) добавляли NBS (26,6 г, 150 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (200 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и гасили ледяной водой при интенсивном перемешивании. Твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения 4-бром-3-хлор-N-этил-2-нитроанилина (40 г, 139 ммоль, 93% выход). ЖХ/МС m/z 278,9 $(M+H)^+$, 1,91 (время удерживания).

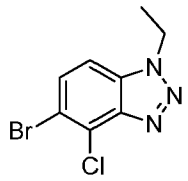
4-Бром-3-хлор-N1-этилбензол-1,2-диамин



К раствору 4-бром-3-хлор-N-этил-2-нитроанилина (40 г, 143 ммоль) в этаноле (200 мл), медленно добавляли 1,2-дихлорэтан (DCE) (200 мл) и никель (8,40 г, 143 ммоль) в атмосфере азота при 0°C, после этого добавляли по каплям гидразин (8,42 мл, 172 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часов. Твердое вещество фильтровали, к этому твердому веществу добавляли 200 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенную органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-бром-3-хлор-N1-этилбензол-

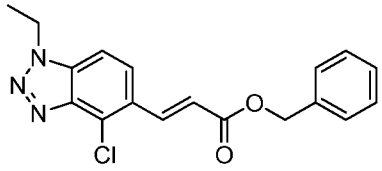
1,2-диамина (35 г, 126 ммоль, 88% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 249,0 $(M+H)^+$, 1,97 (время удерживания).

5-Бром-4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол



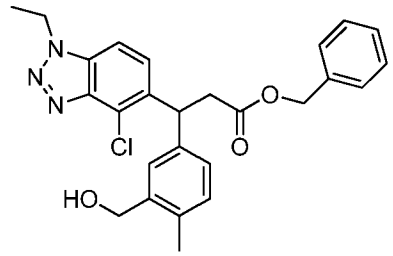
Перемешиваемую суспензию 4-бром-3-хлор-N1-этилбензол-1,2-диамина (35 г, 140 ммоль) в растворе серной кислоты (29,9 мл, 561 ммоль) в воде (300 мл) обрабатывали раствором нитрита натрия (14,52 г, 210 ммоль) в воде (300 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, после этого твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения 5-бром-4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (30 г, 104 ммоль, 73,9% выход). ЖХ/МС m/z 260,0 $(M+H)^+$, 1,89 (время удерживания).

(E)-Бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат



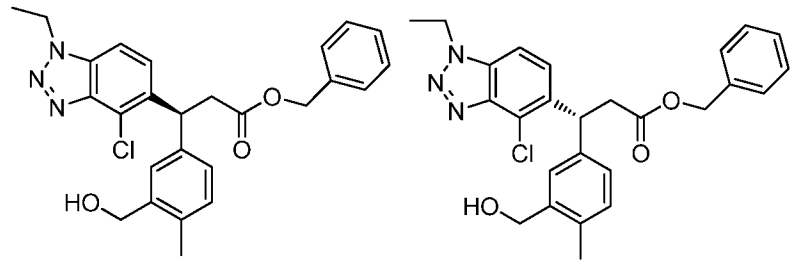
Смесь 5-бром-4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (10 г, 38,4 ммоль), бензилакрилата (8,09 г, 49,9 ммоль), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорида с дихлорметаном (3,13 г, 3,84 ммоль) и триэтиламина (16,05 мл, 115,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (100 мл) перемешивали при 115°C в течение 12 часов. Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (E)-бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (7,0 г, 18,43 ммоль, 48,0% выход). ЖХ/МС m/z 342,1 $(M+H)^+$, 2,01 (время удерживания).

Бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат



К раствору (E)-бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (7 г, 20,48 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и воде (40 мл) добавляли (2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол (12,70 г, 51,2 ммоль) и TEA (7,14 мл, 51,2 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) димер (0,505 г, 1,024 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3×). Объединенный органический слой концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=5:4) с получением указанного в заголовке соединения бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (10 г, 18,32 ммоль, 89% выход). ЖХ/МС m/z 464,1 $(M+H)^+$, 1,72 (время удерживания).

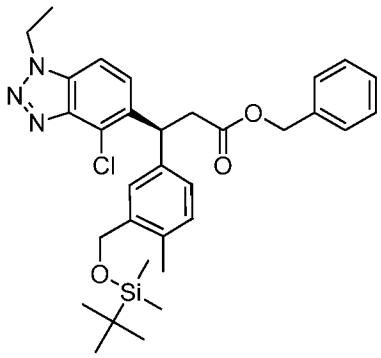
(S)-Бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат и (R)-Бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат



Бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат (10 г, 21,55 ммоль) разделяли хиральной СКФХ (Колонка: AD IC 20×250 мм;

Сорастворитель: CO_2/MEOH(0,2% метаноламина)=50/50; Скорость потока: 130 г/мин; Обратное давление: 100 бар) с получением отдельного энантиомерно чистого (S)-бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (3,6 г, 7,45 ммоль, 34,6% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 1,97 мин) и энантиомерно чистого (R)-бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (3,5 г, 7,39 ммоль, 34,3% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 8,13 мин).

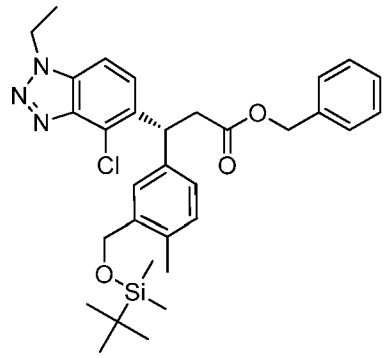
(S)-Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору (S)-бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (3,6 г, 7,76 ммоль) в дихлорметане (DCM) (50 мл) добавляли имидазол (0,792 г, 11,64 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (1,754 г, 11,64 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (S)-бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (3,5 г, 5,93 ммоль, 76% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС m/z 578,3 $(M+H)^+$, 2,488 (время удерживания).

(R)-Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-

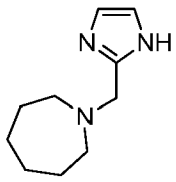
ил)пропаноат



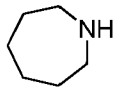
К раствору (R)-бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (3,5 г, 7,54 ммоль) в дихлорметане (DCM) (50 мл) добавляли имидазол (0,565 г, 8,30 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (1,364 г, 9,05 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C - 10°C в течение 2 часов, после этого растворитель удаляли и остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (R)-бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (3,3 г, 5,59 ммоль, 74,1% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС m/z 578,3 $(M+H)^+$, 2,47 (время удерживания).

Промежуточное соединение 95

1-((1H-имидазол-2-ил)метил)азепан



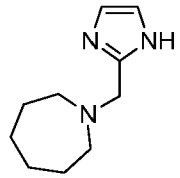
Азепан N33442-33-A1



Смесь азепан-2-она (8,0 г, 70,7 ммоль) и $LiAlH_4$ (5,37 г, 141 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (50 мл) перемешивали на ледяной бане в течение 8 часов в атмосфере азота, после этого добавляли по каплям 5,3 мл воды, 5,3 мл 10% водного раствора NaOH и 16 мл

воды, соответственно. Твердое вещество фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения азепана (3,0 г, 30,2 ммоль, 42,8% выход) в виде масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 100,2 $(M+H)^+$, 0,48 (время удерживания).

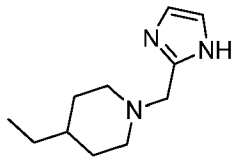
1-((1H-имидазол-2-ил)метил)азепан



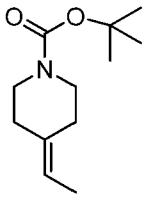
К раствору азепана (2,0 г, 20,17 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (DCE) (120 мл) добавляли уксусную кислоту (1 мл, 17,47 ммоль), 1H-имидазол-2-карбальдегид (1,938 г, 20,17 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (17,10 г, 81 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь гасили водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали при помощи DCM (2×), органический слой промывали водой (2×), насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (MeOH/0,05%NH_3H_2O/H_2O =50%) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)азепана (1,5 г, 7,95 ммоль, 39,4% выход) в виде твердого вещества. ЖХ/МС m/z 180,2 $(M+H)^+$, 1,37 (время удерживания).

Промежуточное соединение 96

1-((1H-Имидазол-2-ил)метил)-4-этилпиперидин

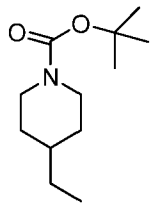


трет-Бутил 4-этилиденпиперидин-1-карбоксилат



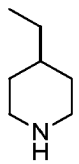
Этилтрифенилфосфонийбромид (27,9 г, 75 ммоль) добавляли к LiHMDS (75 мл, 75 ммоль) в ТГФ (60 мл) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 часа добавляли раствор трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (10,0 г, 50,2 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (60 мл) и перемешивали еще в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Добавляли насыщенный солевой раствор для гашения реакции и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил 4-этилиденпиперидин-1-карбоксилата (6,2 г, 29,3 ммоль, 58,5% выход) в виде масла. ЖХ/МС m/z 156,2 $(M+H-56)^+$, 2,21 мин (время удерживания)

трет-Бутил-4-этилпиперидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил 4-этилиденпиперидин-1-карбоксилата (6200 мг, 29,3 ммоль) и Pd/C (10%, 1561 мг, 14,67 ммоль) в метаноле (100 мл) гидрировали с использованием баллона H_2 в течение 5 часов. Смесь фильтровали через целит и органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил 4-этилпиперидин-1-карбоксилата (6200 мг, 29,1 ммоль, 99% выход) в виде масла. ЖХ-МС m/z 158,1 $(M+H)^+$, 2,28 мин (время удерживания)

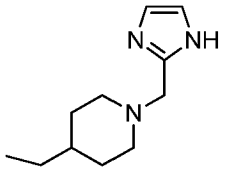
4-Этилпиперидин



Смесь трет-бутил 4-этилпиперидин-1-карбоксилата (6200 мг, 29,1 ммоль), трифторуксусной кислоты (2,239 мл, 29,1 ммоль) в

дихлорметане (DCM) (50 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 часов. Растворитель концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-этилпиперидина (2500 мг, 22,08 ммоль, 76% выход) в виде масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 114,2 $(M+H)^+$, 1,03 мин (время удерживания)

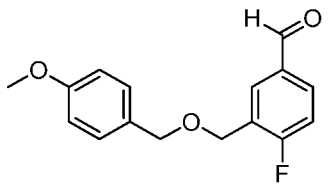
1-((1H-Имидазол-2-ил)метил)-4-этилпиперидин



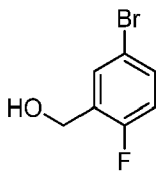
К смеси 4-этилпиперидина (1200 мг, 10,60 ммоль) и 1H-имидазол-2-карбальдегида (1019 мг, 10,60 ммоль) добавляли изопропоксид титана(IV) (3,73 мл, 12,72 ммоль) по каплям. После перемешивания при 25°C в течение 2 часов добавляли этанол (120 мл) и $NaCNBH_3$ (666 мг, 10,60 ммоль) и перемешивали еще в течение 8 часов. Добавляли воду (2 мл) и растворитель концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeOH/0,05%NH_3H_2O/H_2O =50%) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)-4-этилпиперидина (850 мг, 4,18 ммоль, 39,4% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 194,2 $(M+H)^+$, 1,53 мин (время удерживания)

Промежуточное соединение 97

4-Фтор-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)бензальдегид



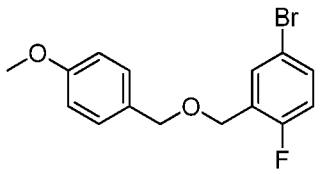
(5-Бром-2-фторфенил)метанол



Триметилборат (2,55 мл, 22,83 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-бром-2-фторбензойной кислоты (5,0 г,

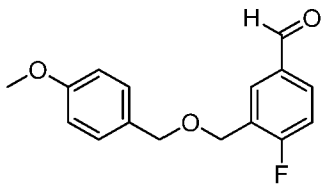
22,83 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (60 мл) в атмосфере аргона и смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 15 минут к реакционной смеси добавляли раствор DMS (21,69 мл, 43,4 ммоль) при 0°C и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. К реакционной смеси медленно добавляли метанол (10 мл). Через 30 мин растворитель выпаривали и к остатку добавляли этилацетат. Органический слой промывали водным раствором бикарбоната натрия и водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=4:1) с получением указанного в заголовке соединения (5-бром-2-фторфенил)метанола (4,65 г, 19,07 ммоль, 84% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 189,1 $(M+H)^+$, 1,52 (время удерживания).

4-Бром-1-фтор-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)бензол



К раствору (5-бром-2-фторфенил)метанола (9,25 г, 45,1 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (80 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (2,165 г, 54,1 ммоль) двумя порциями. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, после этого к смеси добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (8,48 г, 54,1 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C - 25°C в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли ледяную воду ниже 0°C. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат= 5:1) с получением указанного в заголовке соединения 4-бром-1-фтор-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)бензола (13,25 г, 40,7 ммоль, 90% выход) в виде масла. ЖХ/МС m/z 325,1/326,1 $(M+H)^+$, 1,46 (время удерживания).

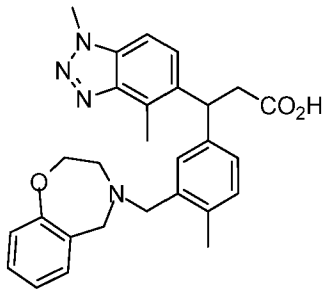
4-Фтор-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)бензальдегид



К раствору 4-бром-1-фтор-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)бензола (13,25 г, 40,7 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (100 мл) при -78°C в атмосфере N_2 осторожно добавляли н-бутиллитий (19,56 мл, 48,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин. Добавляли DMF (15,78 мл, 204 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C - 25°C еще в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3×). Органический слой промывали водой (2×), насыщенным солевым раствором (2×), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат= 1:10) с получением указанного в заголовке соединения 4-фтор-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)бензальдегида (10,5 г, 37,8 ммоль, 93% выход) в виде масла. ЖХ/МС m/z 296,9 $(M+Na)^+$, 2,03 (время удерживания).

Пример 1

3-(3-((2,3-Дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты

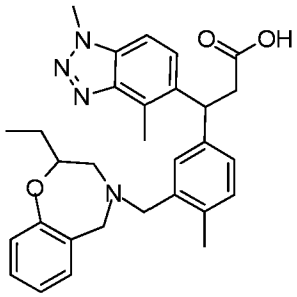


Смесь этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (80 мг, 0,207 ммоль), 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (55,7 мг, 0,373 ммоль) и DIEA (0,109 мл, 0,622 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (1,5 мл) нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 2 часов при 120°C. Реакционную смесь

концентрировали и полученную смесь снова растворяли в метаноле (2 мл), добавляли 2 М LiOH (0,622 мл, 1,244 ммоль). Смесь нагревали при 85°С в течение 30 мин. Добавляли 0,8 мл 1N HCl и 1,5 мл DMSO, растворители удаляли и образец очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (107 мг, 0,227 ммоль, 110% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 471,5 $(M+H)^+$, 0,66 мин (время удерживания).

Пример 2

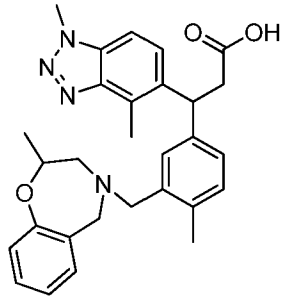
3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты



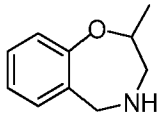
Смесь этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (70 мг, 0,181 ммоль), 2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (57,9 мг, 0,327 ммоль) и DIEA (0,095 мл, 0,544 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 2 часов при 120°С. Реакционную смесь концентрировали и снова растворяли в метаноле (2 мл). Смесь нагревали при 85°С в течение 30 мин. Добавляли 0,8 мл 1N HCl и 1,5 мл DMSO, растворители удаляли и образец очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (86,68 мг, 0,174 ммоль, 96% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 499,5 $(M+H)^+$, 0,85 мин (время удерживания).

Пример 3

Этил 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)фенил)пропаноат, соль трифторуксусной кислоты

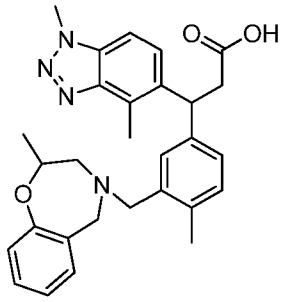


2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин



К раствору LAH (119 мг, 3,14 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2 мл) добавляли раствор 2-метилбензо[f][1,4]оксазепин-3,5(2H,4H)-диона (200 мг, 1,046 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 2 часов при 120°C. К реакционной смеси добавляли 0,52 мл насыщенного раствора Na_2SO_4. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционная смесь из серой становилась белым раствором. Твердое вещество фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (179,5 мг, 1,100 ммоль, 105% выход) в виде масла. ЖХ-МС m/z 163,9 (M+H)+, 0,42 мин (время удерживания).

Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропаноат, соль трифторуксусной кислоты

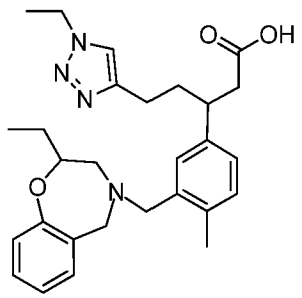


К раствору 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (0,130 мл, 0,302 ммоль) и 2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (89 мг, 0,544 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) при температуре

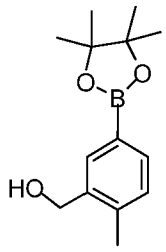
окружающей среды добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIEA) (0,158 мл, 0,906 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 2 часов при 180°C. После охлаждения реакционную смесь концентрировали для удаления растворителя. Неочищенный продукт снова растворяли в метаноле (3 мл). К реакционной смеси добавляли 2 М гидроксида лития (0,453 мл, 0,906 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 30 мин при 80°C. После охлаждения добавляли 1 N HCl (0,8 мл) и DMSO (2 мл) и летучие вещества удаляли. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ в кислотных условиях с получением указанного в заголовке соединения 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты, соли трифторуксусной кислоты (41,3 мг, 0,085 ммоль, 28,2% выход). ЖХ-МС m/z 485,5 $(M+H)^+$, 0,72 мин (время удерживания). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,30 (д, J=6,27 Гц, 3 H) 2,27 (шир.с, 1 H) 2,36 (шир.с, 2 H) 2,79 (с, 3 H) 3,01-3,21 (м, 2 H) 3,27-3,46 (м, 1 H) 3,53 (шир.с, 1 H) 4,12 (шир.с, 1 H) 4,25 (с, 3 H) 4,34-4,64 (м, 4 H) 4,82-4,91 (м, 1 H) 7,07-7,63 (м, 9 H) 9,93 (шир.с, 1 H)

Пример 4

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пентановая кислота, соль трифторуксусной кислоты

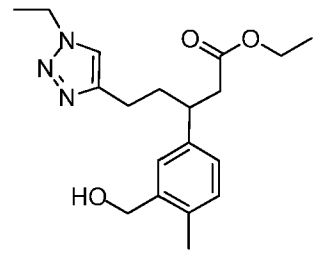


(2-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол



К раствору (5-бром-2-метилфенил)метанола (49 г, 244 ммоль) в 1,4-диоксане (600 мл) добавляли ацетат калия (59,8 г, 609 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (80 г, 317 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 30 мин, после этого к реакционной смеси добавляли $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 аддукт (19,90 г, 24,37 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 часов. После завершения, реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (40 г, 159 ммоль, 65,2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 248,1 $(M+H)^+$, 3,71 мин (время удерживания).

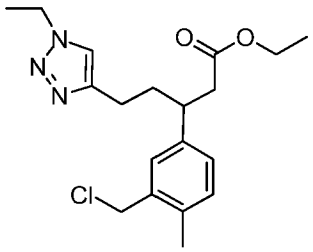
Этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пентаноат



К суспензии (E)-этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноата (500 мг, 2,239 ммоль), (2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола (667 мг, 2,69 ммоль) и $[RhCl(cod)]_2$ (110 мг, 0,224 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли триэтиламин (0,936 мл, 6,72 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь пропускали через целит и промывали при помощи EtOAc. Органический слой собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения (685 мг, 1,983 ммоль, 89% выход) в виде

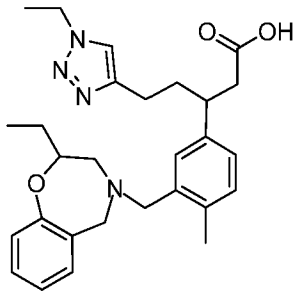
масла. ЖХ/МС: m/z 346,1 $(M+H)^+$, Rt 0,83 мин.

Этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат



К раствору этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пентаноата (95 мг, 0,275 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,040 мл, 0,550 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 40 мин. Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, 0,261 ммоль, 95% выход). ЖХ/МС: m/z 364,4 $(M+H)^+$, Rt 1,01 мин.

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пентановая кислота, соль трифторуксусной кислоты

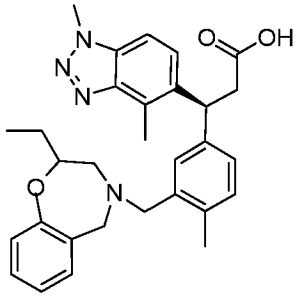


Смесь этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (95 мг, 0,261 ммоль), 2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (83 мг, 0,470 ммоль) и DIEA (0,137 мл, 0,783 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) нагревали в микроволновом реакторе в течение 2 часов при 120°C. Растворитель удаляли и неочищенный остаток снова растворяли в метаноле (2 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении при 80°C в течение 35 мин. ЖХ-МС анализ показал, что реакция не завершена. Смесь нагревали в

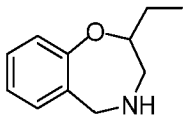
микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении при 80°C в течение 30 мин. Добавляли 0,8 мл 1 N HCl и 1,5 мл DMSO. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (132 мг, 0,277 ммоль, 106% выход). ЖХ-МС m/z 477,1 $(M+H)^+$, 0,79 мин (время удерживания).

Пример 5

(3S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты

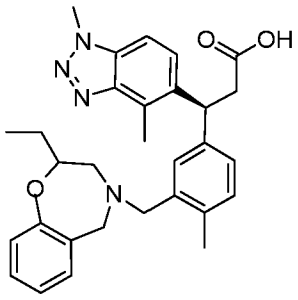


2-Этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин



К суспензии LAH (294 мг, 7,75 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2 мл) добавляли раствор 2-этилбензо[f][1,4]оксазепин-3,5(2H,4H)-диона (530 мг, 2,58 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 2 часов при 120°C, после этого добавляли по каплям 4,8 мл насыщенного раствора Na_2SO_4. Смесь перемешивали в течение 30 мин, твердое вещество фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 98%) в виде масла. ЖХ-МС m/z 178,1 $(M+H)^+$, 0,58 мин (время удерживания).

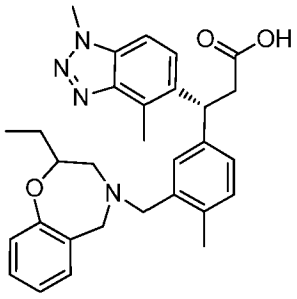
(3S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты



Смесь (S)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (80 мг, 0,207 ммоль), 2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (55,1 мг, 0,311 ммоль) и DIEA (0,109 мл, 0,622 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) нагревали в микроволновом реакторе в течение 2 часов при 120°C. Растворитель удаляли и полученный остаток снова растворяли в метаноле (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 30 мин, после этого добавляли 0,8 мл 1 N HCl и 1,5 мл DMSO. Основное количество растворителей выпаривали и смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (78,8 мг, 0,129 ммоль, 62,0% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 499,5 $(M+H)^+$, 0,85 мин (время удерживания).

Пример 6

***(3R)*-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты**

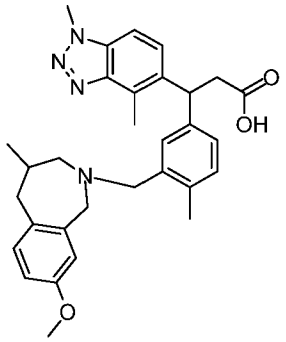


Смесь (R)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (90 мг, 0,233 ммоль), 2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (62,0 мг, 0,350 ммоль) и DIEA (0,122 мл, 0,700 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) нагревали в микроволновом реакторе

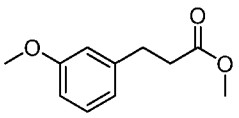
в течение 2 часов при 120°C. Растворитель удаляли и остаток снова растворяли в метаноле (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 30 мин. После этого добавляли 0,8 мл 1 N HCl и 1,5 мл DMSO. Летучие растворители удаляли и неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (67,9 мг, 0,111 ммоль, 47,5% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 499,5 $(M+H)^+$, 0,85 мин (время удерживания).

Пример 7

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((8-метокси-4-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота

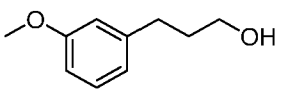


Метил 3-(3-метоксифенил)пропаноат



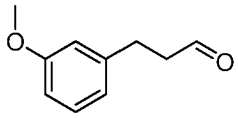
К раствору 3-(3-метоксифенил)пропановой кислоты (5000 мг, 27,7 ммоль) в метаноле (50 мл) медленно добавляли $SOCl_2$ (2,025 мл, 27,7 ммоль) в атмосфере азота при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 12 часов, затем концентрировали под потоком азота при 50°C. Добавляли этилацетат (100 мл) и органическую фазу промывали водным раствором $NaHCO_3$, сушили при помощи $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(3-метоксифенил)пропаноата (5,4 г, 26,7 ммоль, 96% выход). ЖХ-МС m/z 195,1 $(M+H)^+$, 1,67 (время удерживания).

3-(3-Метоксифенил)пропан-1-ол



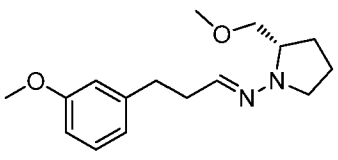
К раствору метил 3-(3-метоксифенил)пропаноата (5 г, 25,7 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) медленно добавляли $LiAlH_4$ (1,172 г, 30,9 ммоль) в атмосфере азота при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов и охлаждали до 0°C, после этого добавляли 1,17 мл воды, с последующим добавлением 1,17 мл 10% NaOH и 3,5 мл воды. Твердое вещество фильтровали и фильтрат концентрировали под потоком азота при 50°C с получением указанного в заголовке соединения 3-(3-метоксифенил)пропан-1-ола (4,1 г, 23,19 ммоль, 90% выход). ЖХ-МС m/z 167,2 $(M+H)^+$, 1,45 (время удерживания).

3-(3-Метоксифенил)пропаналь



К раствору 3-(3-метоксифенил)пропан-1-ола (3500 мг, 21,06 ммоль) в дихлорметане (DCM) (50 мл) при 30°C добавляли PCC (19,500 г, 90 ммоль) медленно в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 12 часов. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=20:1) с получением указанного в заголовке соединения 3-(3-метоксифенил)пропаналя (2000 мг, 10,35 ммоль, 49,2% выход). ЖХ-МС m/z 165,0 (M+H)+ 1,09 (время удерживания).

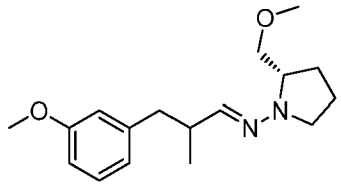
(S,E)-2-(Метоксиметил)-N-(3-(3-метоксифенил)пропилиден)пирролидин-1-амин



К раствору 3-(3-метоксифенил)пропаналя (1187 мг, 6,14

ммоль) в дихлорметане (DCM) (20 мл) при 30°C добавляли (S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-амин (800 мг, 6,14 ммоль) и $MgSO_4$ (740 мг, 6,14 ммоль) медленно в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 12 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=4:1) с получением указанного в заголовке соединения (S,E)-2-(метоксиметил)-N-(3-(3-метоксифенил)пропилиден)пирролидин-1-амина (1700 мг, 5,54 ммоль, 90% выход). ЖХ-МС m/z 277,2 $(M+H)^+$, 1,50 (время удерживания).

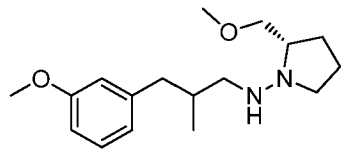
(2S,E)-2-(Метоксиметил)-N-(3-(3-метоксифенил)-2-метилпропилиден)пирролидин-1-амин



К раствору (S,E)-2-(метоксиметил)-N-(3-(3-метоксифенил)пропилиден)пирролидин-1-амина (800 мг, 2,89 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (20 мл) при -78°C добавляли 2 М LDA в ТГФ (7,24 мл, 14,47 ммоль) медленно в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем нагревали до 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до -78°C, добавляли по каплям раствор иодметана (1,086 мл, 17,37 ммоль) в 5 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, затем смесь медленно нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 12 часов. Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (2S,E)-2-(метоксиметил)-N-(3-(3-метоксифенил)-2-метилпропилиден)пирролидин-1-амина (650 мг, 2,126 ммоль, 73,5% выход). ЖХ-МС m/z 291,2 $(M+H)^+$, 1,54 (время удерживания).

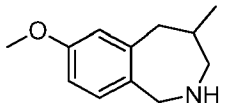
(2S)-2-(Метоксиметил)-N-(3-(3-метоксифенил)-2-

метилпропил)пирролидин-1-амин



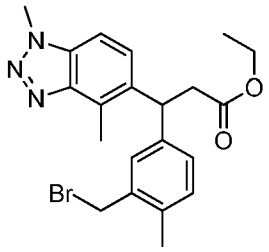
К раствору (2S,E)-2-(метоксиметил)-N-(3-(3-метоксифенил)-2-метилпропилиден)пирролидин-1-амина (1,5 г, 5,17 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) при температуре окружающей среды добавляли 1М $LiAlH_4$ в ТГФ (12,91 мл, 12,91 ммоль) медленно в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 10 часов. Добавляли 1 N NaOH (5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2S)-2-(метоксиметил)-N-(3-(3-метоксифенил)-2-метилпропил)пирролидин-1-амина (1,5 г, 4,10 ммоль, 79% выход). ЖХ-МС m/z 293,2 $(M+H)^+$, 1,63 (время удерживания).

7-Метокси-4-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин



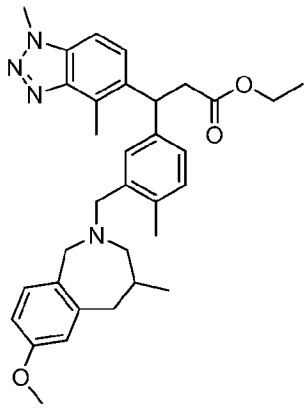
К раствору 7-метокси-2-((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-4-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепина (670 мг, 2,201 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) при температуре окружающей среды добавляли 1 М BH_3 в ТГФ (1,642 мл, 1,642 ммоль) медленно в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 48 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды медленно добавляли 20 мл 4N NaOH. Смесь нагревали при 60°C в течение 4 часов, добавляли 10 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 7-метокси-4-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепина (340 мг, 0,729 ммоль, 33,1% выход). ЖХ-МС m/z 192,1 $(M+H)^+$, 0,88 (время удерживания).

Этил 3-(3-(бромметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (500 мг, 1,361 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5 мл) при 0°C в атмосфере азота медленно добавляли раствор PBr_3 (0,513 мл, 5,44 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, после этого добавляли 10 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением этил 3-(3-(бромметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (320 мг, 0,639 ммоль, 47,0% выход). ЖХ-МС m/z 432,0 $(M+H)^+$, 1,26 (время удерживания).

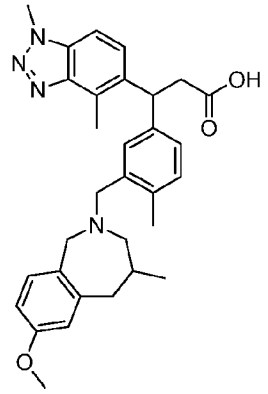
Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-метокси-4-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат



К смеси 7-метокси-4-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин (340 мг, 0,711 ммоль) и этил 3-(3-(бромметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (200 мг, 0,465 ммоль) в дихлорметане (DCM) (10 мл) добавляли DIPEA (0,081 мл, 0,465 ммоль) в атмосфере азота при

температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов, после этого реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-метокси-4-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (230 мг, 0,408 ммоль, 88% выход). ЖХ-МС m/z 541,3 $(M+H)^+$, 1,07 (время удерживания).

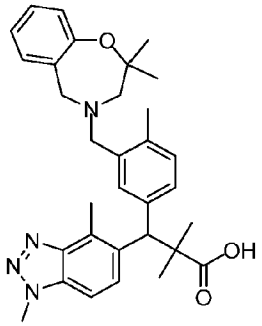
3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-метокси-4-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота



К раствору этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-метокси-4-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (230 мг, 0,425 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (5 мл) при 25°C в атмосфере азота медленно добавляли раствор гидроксида лития (40,7 мг, 1,702 ммоль) в воде (5,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Добавляли 1N HCl до pH=3. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из этилацетата и гексана с получением указанного в заголовке соединения 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-метокси-4-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (100 мг, 0,195 ммоль, 45,9% выход). ЖХ-МС m/z 513,1 $(M+H)^+$, 1,67 (время удерживания).

Пример 8

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты

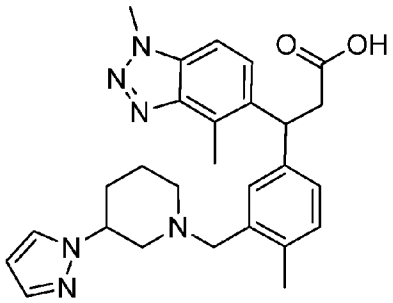


К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (50 мг, 0,131 ммоль) в дихлорметане (0,2 мл) добавляли тионилхлорид (0,019 мл, 0,262 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 100 мин, после этого смесь упаривали в вакууме, затем растворяли в ацетонитриле (1,5 мл). Добавляли 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (42,0 мг, 0,197 ммоль), K_2CO_3 (54,3 мг, 0,393 ммоль) и иодид натрия (3,93 мг, 0,026 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 18 часов. Эту реакционную смесь концентрировали. Смесь растворяли в метаноле (1,5 мл) и добавляли NaOH (3 N) (0,218 мл, 0,655 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 20 мин. Смесь нагревали снова в условиях микроволнового облучения при 100°C в течение 20 мин; нагревали снова в условиях микроволнового облучения при 120°C в течение 30 мин; нагревали снова в условиях микроволнового облучения при 130°C в течение 90 мин. Реакционную смесь подкисляли при помощи HCl (3 N) до pH~6, упаривали в вакууме, очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, с получением желаемого продукта 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты, соли муравьиной кислоты (50,9 мг, 0,091 ммоль, 69,5% выход). ЖХ-МС m/z 527,4

$(M+H)^+$, 0,83 мин (время удерживания).

Пример 9

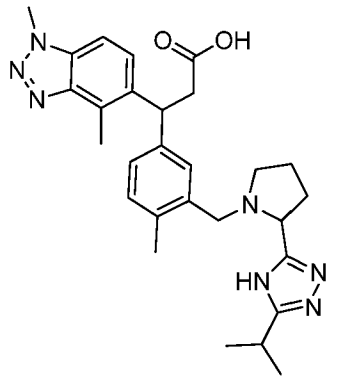
Аммоний 3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



Смесь этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (0,039 г, 0,1 ммоль), 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидина (0,023 г, 0,15 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,07 мл, 0,4ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (0,6 мл) нагревали до 70°C в течение 18 часов. Охлажденную реакционную смесь упаривали, снова растворяли в ацетонитриле (0,5 мл) и этаноле (0,15 мл). Добавляли гидроксид натрия (10 М, 0,1 мл). Раствор перемешивали при 40°C в течение 18 часов. Охлажденную реакционную смесь упаривали, снова растворяли в DMSO:MeOH (1:1, 1 мл) и остаток очищали при помощи MDAP с использованием аммонийкарбонатного буфера с высоким значением pH (pH 10) с получением указанного в заголовке соединения аммоний 3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (36,6 мг, 69,7% выход). ЖХ-МС m/z 473,2 $(M+H)^+$, 0,67 мин (время удерживания)

Пример 10

Аммоний 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-(5-изопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат

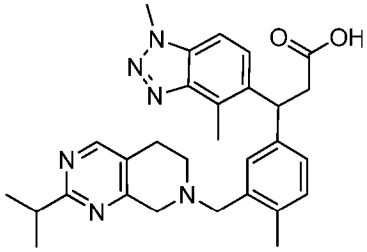
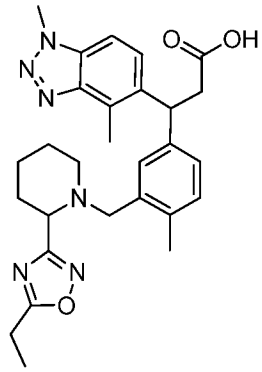
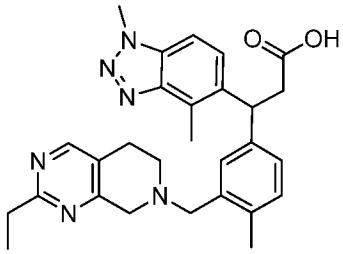


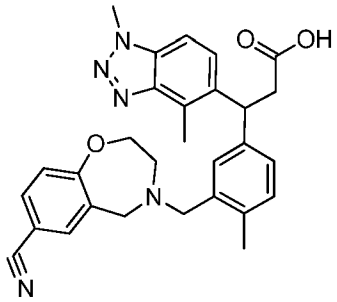
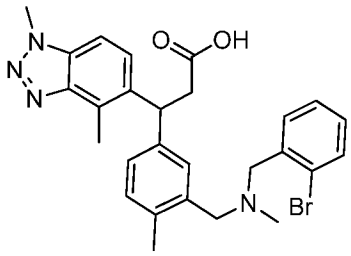
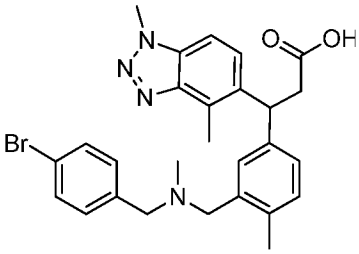
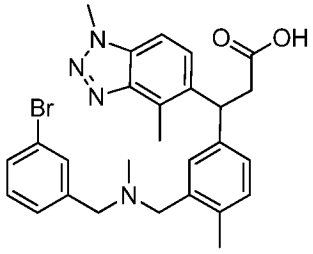
Смесь этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (0,0347 г, 0,09 ммоль), 3-изопропил-5-(пирролидин-2-ил)-4H-1,2,4-триазола (0,0258 г, 0,135 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,063 мл, 0,36 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (0,6 мл) нагревали до 70°C в течение 18 часов. Охлажденную реакционную смесь упаривали, снова растворяли в ацетонитриле (0,5 мл) и этаноле (0,15 мл) и добавляли гидроксид натрия (10 M, 0,1 мл). Раствор перемешивали при 40°C в течение 18 часов. Охлажденную реакционную смесь упаривали, снова растворяли в DMSO:MeOH (1:1, 1 мл) и воде (0,1 мл). Остаток очищали при помощи MDAP с использованием аммонийкарбонатного буфера с высоким значением pH (pH 10) с получением указанного в заголовке соединения аммоний 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-(5-изопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (17,0 мг, 33,9% выход). ЖХ-МС m/z 502,24 $(M+H)^+$, 0,67 мин (время удерживания).

Соединения в Таблице 5 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения аммоний 3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-(5-изопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 5

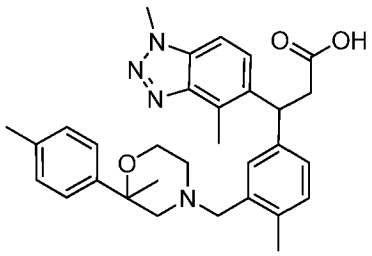
Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удержи

				вания (мин)
Пример 11		Аммоний 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-изопропил-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат	499,21	0,73
Пример 12		Аммоний 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат	503,26	0,78
Пример 13		Аммоний 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат	485,23	0,65

Пример 14		Аммоний 3-(3-((7-циано-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат	496,24	0,71
Пример 15		Аммоний 3-(3-(((2-бромбензил)(метил)амино)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат	521,15	0,65
Пример 16		Аммоний 3-(3-(((4-бромбензил)(метил)амино)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат	521,15	0,68
Пример 17		Аммоний 3-(3-(((3-бромбензил)(метил)амино)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат	521,19	0,68

Пример 18

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-метил-2-(п-толил)морфолино)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

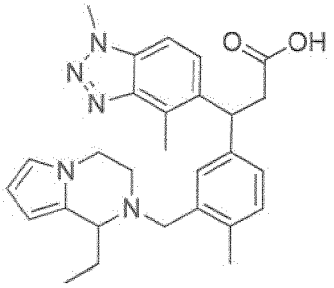
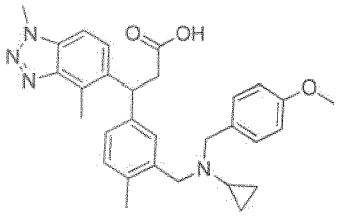
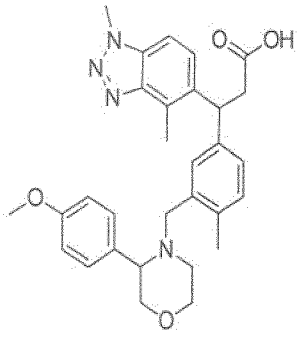


Смесь этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (0,0347 г, 0,09 ммоль), 2-метил-2-(п-толил)морфолина (0,0258 г, 0,135 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,063 мл, 0,36 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (0,6 мл) нагревали до 70°C в течение 18 часов. Охлажденную реакционную смесь упаривали, снова растворяли в ацетонитриле (0,5 мл) и этаноле (0,15 мл). Добавляли гидроксид натрия (10 М, 0,1 мл). Раствор перемешивали при 40°C в течение 18 часов. Охлажденную реакционную смесь упаривали, снова растворяли в DMSO: MeOH (1:1, 1 мл) и воде (0,1 мл). Остаток очищали при помощи MDAP с использованием аммонийкарбонатного буфера с высоким значением pH (pH 10). Неочищенное соединение снова растворяли в DMSO (1 мл) и остаток очищали при помощи MDAP с использованием муравьиной кислоты в качестве модификатора с получением указанного в заголовке соединения 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-метил-2-(п-толил)морфолино)метил)фенил)пропановой кислоты, соли муравьиной кислоты (20,8 мг, 40,6% выход). ЖХ-МС m/z 513,25 $(M+H)^+$, 0,82 мин (время удерживания).

Соединения в Таблице 6 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения 3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-(5-изопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты, соли муравьиной кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 6

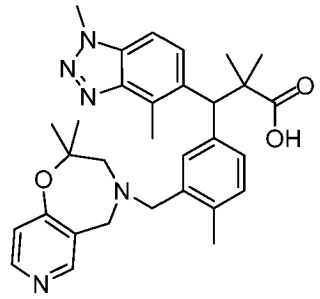
Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удержив

				ания (мин)
Пример 19		3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1-этил-3,4-дигидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты	472,26	0,70
Пример 20		3-(3-((циклопропил(4-метоксибензил)амино)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты	499,22	0,73
Пример 21		3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((3-(4-метоксифенил)морфолино)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты	515,20	0,78

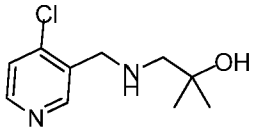
Пример 22

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-

4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, трифторуксусная кислота

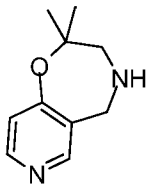


1-(((4-Хлорпиридин-3-ил)метил)амино)-2-метилпропан-2-ол



К раствору 4-хлорникотинальдегида (0,425 г, 3 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 1-амино-2-метилпропан-2-ол (0,281 г, 3,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов, после этого добавляли $NaBH_4$ (0,057 г, 1,500 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и снова растворяли в DCM (15 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, затем упаривали в вакууме с получением продукта 1-(((4-хлорпиридин-3-ил)метил)амино)-2-метилпропан-2-ола (0,657 г, 3,06 ммоль, 102% выход). ЖХ-МС m/z 215,1 $(M+H)^+$, 0,19 мин (время удерживания).

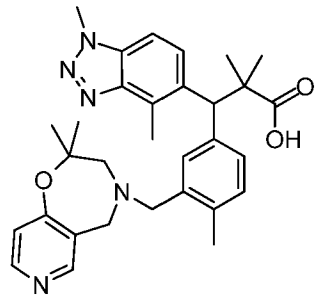
2,2-Диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин



К раствору 1-(((4-хлорпиридин-3-ил)метил)амино)-2-метилпропан-2-ола (0,656 г, 3,06 ммоль) в диметилсульфоксиде (8 мл) добавляли KOtBu (0,686 г, 6,11 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 часов. К реакционной смеси добавляли бикарбонат натрия (0,513 г, 6,11 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, затем упаривали, после этого смесь снова

растворяли в DCM (20 мл), сушили над K_2CO_3, фильтровали, концентрировали с получением желаемого продукта 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепина (0,432 г, 2,424 ммоль, 79% выход). ЖХ-МС m/z 178,9 $(M+H)^+$, 0,25 мин (время удерживания).

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, трифторуксусная кислота

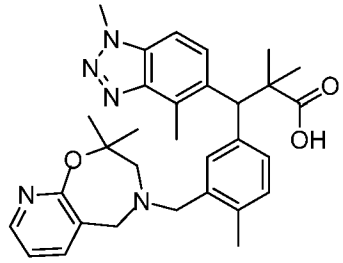


К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (76 мг, 0,2 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,029 мл, 0,400 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин и затем концентрировали. К этой неочищенной смеси добавляли раствор 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепина (178 мг, 1,000 ммоль) и DIEA (0,140 мл, 0,800 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) и ацетонитриле (2 мл). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали в вакууме, снова растворяли в метаноле (3 мл), затем добавляли NaOH (3,0 N) (0,533 мл, 1,600 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 130°C в течение 60 мин. Реакционную смесь затем подкисляли при помощи HCl (2 N) до pH~6, упаривали в вакууме, очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, с получением желаемого продукта 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты, трифторуксусной кислоты (18,0 мг, 0,034 ммоль, 17,06% выход).

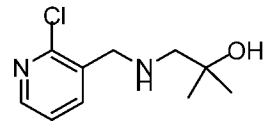
ЖХ-МС m/z 528,2 $(M+H)^+$, 0,88 мин (время удерживания).

Пример 23

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, трифторуксусная кислота

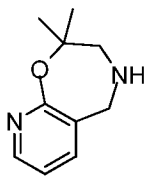


1-(((2-Хлорпиридин-3-ил)метил)амино)-2-метилпропан-2-ол



К раствору 2-хлорникотинальдегида (1,44 г, 10,17 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 1-амино-2-метилпропан-2-ол (0,952 г, 10,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем добавляли $NaBH_4$ (0,192 г, 5,09 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Добавляли снова $NaBH_4$ (0,077 г, 2,035 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 17 часов и затем концентрировали. Смесь снова растворяли в DCM (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, затем упаривали в вакууме с получением продукта 1-(((2-хлорпиридин-3-ил)метил)амино)-2-метилпропан-2-ола (2,6017 г, 12,12 ммоль, 119% выход). ЖХ-МС m/z 215,2 $(M+H)^+$, 0,33 мин (время удерживания).

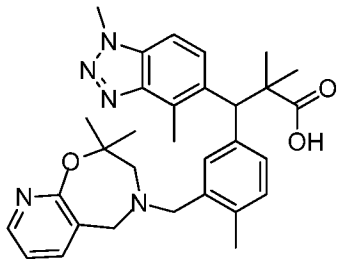
2,2-Диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин



К раствору 1-(((2-хлорпиридин-3-ил)метил)амино)-2-метилпропан-2-ола (0,859 г, 4,0 ммоль) в диметилсульфоксиде (10

мл) добавляли KOtBu (0,898 г, 8,00 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 65 часов. К реакционной смеси добавляли бикарбонат натрия (0,672 г, 8,00 ммоль), затем перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали, упаривали, снова растворяли в DCM (20 мл), сушили над K_2CO_3, фильтровали, упаривали в вакууме, с получением желаемого продукта 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепина (0,6151 г, 3,45 ммоль, 86% выход). ЖХ-МС m/z 178,9 $(M+H)^+$, 0,20 мин (время удерживания).

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, трифторуксусная кислота GSK3377037A N34297-62-A1

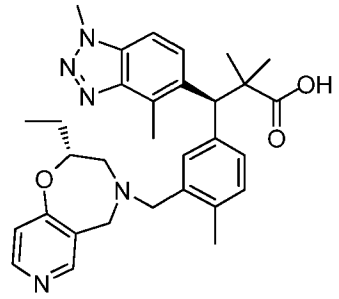


К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (76 мг, 0,2 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,029 мл, 0,400 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин и затем концентрировали. Добавляли раствор 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепина (71,3 мг, 0,400 ммоль), DIEA (0,140 мл, 0,800 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) и ацетонитриле (2 мл). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 100°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли снова DIEA (0,070 мл, 0,400 ммоль), затем нагревали в условиях микроволнового облучения при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали в вакууме, затем снова растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли NaOH (3,0 N) (0,533 мл, 1,600 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 140°C в течение 1 часа.

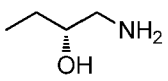
Реакционную смесь подкисляли при помощи HCl (2 N) до pH~6, упаривали в вакууме, очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, с получением желаемого продукта 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты, трифторуксусной кислоты (65,1 мг, 0,123 ммоль, 61,7% выход). ЖХ-МС m/z 528,3 $(M+H)^+$, 0,73 мин (время удерживания).

Пример 24

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты

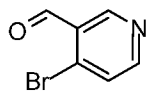


(R)-1-Аминобутан-2-ол



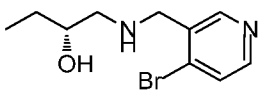
К раствору NH_4OH (~28% раствор в H_2O) (36,3 мл, 261 ммоль) добавляли (R)-2-этилоксиран (2,246 мл, 26,1 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта (R)-1-аминобутан-2-ола (2,488 г, 19,54 ммоль, 74,9% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 0,97 (т, J=7,53 Гц, 3 H) 1,42-1,53 (м, 2 H) 1,71 (шир.с, 3 H) 2,47-2,59 (м, 1 H) 2,85 (дд, J=12,80, 3,26 Гц, 1 H) 3,39-3,49 (м, 1 H).

4-Бромникотинальдегид



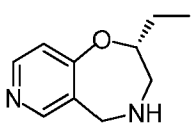
К раствору 4-бромпиридин гидрохлорида (50 г, 257 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (250 мл) добавляли LDA 2M раствор в ТГФ (250 мл, 500 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли DMF (19,91 мл, 257 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали в течение 1 часа при этой же температуре. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили 2 N раствором HCl и экстрагировали два раза при помощи EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (13 г, 69,9 ммоль, 27,2% выход) в виде коричневой жидкости. GCMS: rt =6,59 минут, M^+ =185,0

(R)-1-(((4-Бромпиридин-3-ил)метил)амино)бутан-2-ол



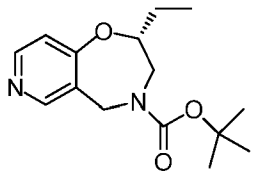
К раствору (R)-1-аминобутан-2-ола (1,677 г, 18,82 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 4-бромникотинальдегид (3,5 г, 18,82 ммоль) при температуре окружающей среды. Затем добавляли NaOH (18,82 мл, 18,82 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, после этого добавляли по порциям $NaBH_4$ (0,712 г, 18,82 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали и затем гасили холодной водой, экстрагировали при помощи EtOAc и промывали насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 15,58 ммоль, 83% выход) в виде жидкости. ЖХ-МС m/z 261,12 $(M+H)^+$, 2,49 мин (время удерживания).

(R)-2-Этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин



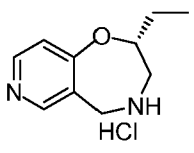
К раствору (R)-1-(((4-бромпиридин-3-ил)метил)амино)бутан-2-ола (800 мг, 3,09 ммоль) в изопропаноле (30 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2012 мг, 6,17 ммоль) при температуре окружающей среды, с последующим добавлением иодида меди(I) (588 мг, 3,09 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 1 часа при 95°C. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (590 мг, 2,70 ммоль, 87% выход) в виде жидкости. ЖХ-МС m/z 179,26 $(M+H)^+$, 2,58 мин (время удерживания).

(R)-трет-Бутил 2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилат



К раствору (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепина (2,5 г, 14,03 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли ТЕА (0,313 мл, 2,244 ммоль) при температуре окружающей среды. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (6,51 мл, 28,1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 11,53 ммоль, 82% выход) в виде жидкости. ЖХ-МС m/z 279,24 $(M+H)^+$, 1,60 мин (время удерживания).

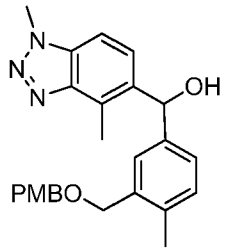
(R)-2-Этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорид



К раствору (R)-трет-бутил 2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-

f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (3,5 г, 12,57 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (3 мл, 12,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением твердого вещества. Твердое вещество промывали диэтиловым эфиром и гексаном с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 9,43 ммоль, 75% выход). ЖХ-МС m/z 179,0 $(M+H)^+$, 2,78 мин (время удерживания).

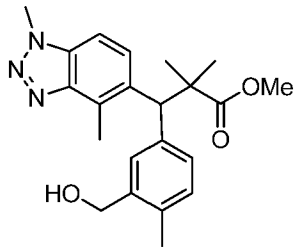
(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)метанол



трет-Бутиллитий (19,52 мл, 33,2 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-бром-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (3,91 г, 17,31 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (108 мл) при -78°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли по каплям раствор 3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилбензальдегида (3,9 г, 14,43 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (36,1 мл) и перемешивали при -78°C в течение 1,5 часа с последующим нагреванием до комнатной температуры и перемешиванием еще в течение 1 часа. К этому раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл). Параллельно осуществляли реакцию в таком же масштабе. 2 партии объединяли и смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фракции промывали (насыщенным солевым раствором), сушили (сульфатом натрия), фильтровали и растворитель концентрировали. Неочищенный продукт очищали хрматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (8,8 г, 21,08 ммоль, 73,0% выход). ЖХ/МС: m/z 418,0 $(M+H)^+$, 1,11 мин (время удерживания). 1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,76-7,69 (м, 1H), 7,34 (с, 2H), 7,24 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,21-7,12 (м, 2H),

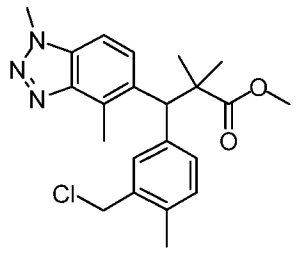
6,87 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,27 (с, 1H), 4,49 (д, J=5,0 Гц, 4H), 4,29 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,07 (с, 1H)

Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат



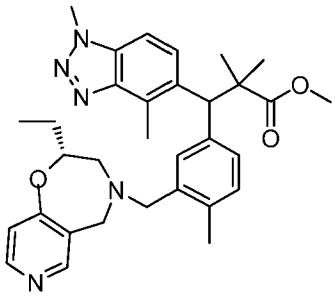
2,2,2-трихлорацетонитрил (4,23 мл, 42,2 ммоль) и DBU (0,146 мл, 1,054 ммоль) добавляли последовательно к раствору (1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)метанола (8,8 г, 21,08 ммоль) в ацетонитриле (263 мл) при температуре окружающей среды и перемешивали в течение 45 минут. Затем добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (9,19 г, 52,7 ммоль), с последующим добавлением 1,1,1-трифтор-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (0,593 г, 2,108 ммоль), и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия(10 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток снова растворяли в дихлорметане (DCM) (263 мл). Добавляли воду (15,19 мл, 843 ммоль) и раствор охлаждали до 0°C, добавляли 4,5-дихлор-3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1,2-дикарбонитрил (9,57 г, 42,2 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×15 мл) и сушили над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (6,9 г, 18,09 ммоль, 86% выход). ЖХ/МС: m/z 382,0 $(M+H)^+$, 1,00 мин (время удерживания).

Метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



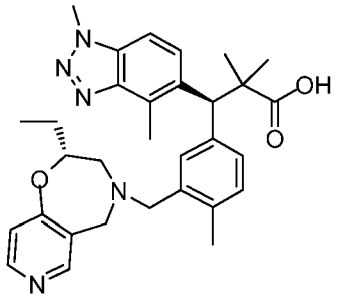
К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (2200 мг, 5,77 ммоль) в дихлорметане (DCM) (10 мл) при 25°C добавляли тионилхлорид (0,842 мл, 11,53 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2200 мг, 5,50 ммоль, 95% выход). ЖХ-МС m/z 399,9 $(M)^+$, 1,14 мин (время удерживания).

Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (1380 мг, 3,45 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) при 25°C добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорид (889 мг, 4,14 ммоль) и DIEA (2,411 мл, 13,80 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 1 часа при 120°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток затем очищали хроматографией на силикагеле. Нужные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1000 мг, 1,846 ммоль, 53,5% выход). ЖХ-МС m/z 542,4 $(M+H)^+$, 0,82 мин (время удерживания).

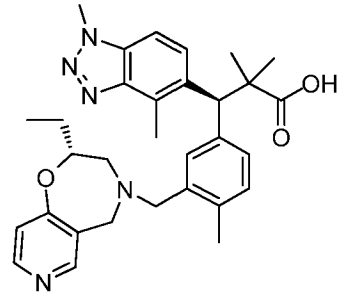
(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота



К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (1000 мг, 1,846 ммоль) в метаноле (8 мл) при 25°C добавляли LiOH (5,54 мл, 11,08 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 2 часов при 120°C. Эту реакцию повторяли с 1,5 г метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата и 8,3 мл LiOH в 10 мл MeOH. Обе партии объединяли и затем подкисляли при помощи 6 N HCl до pH~1 и экстрагировали этилацетатом два раза. Водный слой подщелачивали при помощи 2M LiOH до pH 5. Смесь экстрагировали этилацетатом два раза. Объединенный органический слой промывали водой два раза и затем насыщенным солевым раствором и концентрировали с получением неочищенного продукта (1350 мг). Водный слой экстрагировали смесью 4:1 DCM и IPA с получением еще одной неочищенной партии (900 мг неочищенного вещества). Неочищенную партию очищали препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях. Фракции концентрировали и объединяли с 1,35 г партии. Объединенную партию очищали хиральной СКФХ (Колонка: Chiralpak AD 20×250мм; Сорастворитель: 20% EtOH; Скорость потока: 50 г/мин; Обратное давление: 100 бар). (S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту (654 мг, 1,239 ммоль)

получали в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 528,3 $(M+H)^+$, 0,83 мин (время удерживания). (хиральная СКФХ, время удерживания: 7,52 мин)

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты

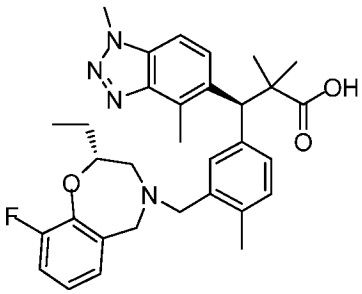
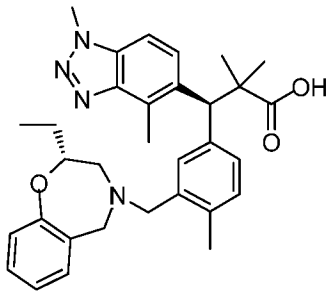


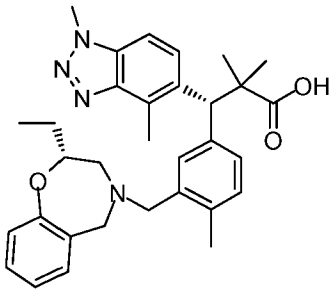
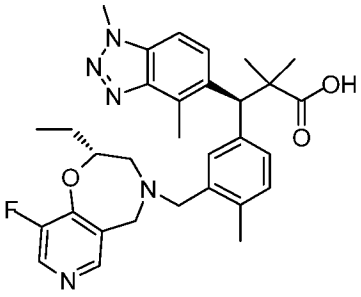
К суспензии (S)-метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (100 мг, 0,262 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл) добавляли тионилхлорид (0,038 мл, 0,524 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин и растворитель удаляли. Остаток снова растворяли в ацетонитриле (2 мл), добавляли DIEA (0,183 мл, 1,049 ммоль) и (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорид (56,3 мг, 0,262 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 1 часа при 120°C, растворитель удаляли и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением промежуточного соединения. Смесь снова растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли 2M LiOH (0,786 мл, 1,573 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 2 часов при 120°C. Смесь подкисляли при помощи 6N HCl и добавляли 0,5 мл DMSO. Смесь концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (61 мг, 0,106 ммоль, 40,6% выход). ЖХ-МС m/z 528,3 $(M+H)^+$, 0,77 мин (время удерживания).

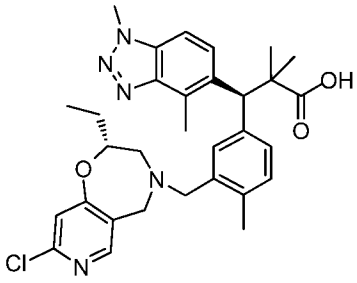
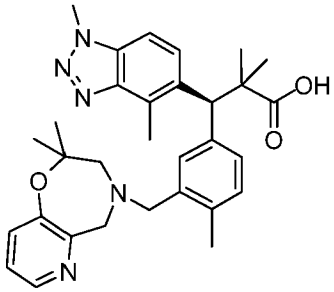
Соединения в Таблице 7 получали способом, аналогичным тому,

который описан для получения (S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 7

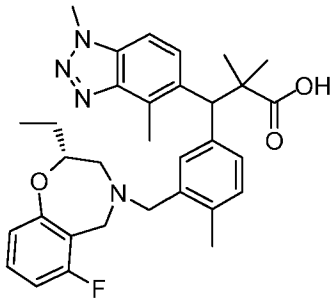
Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
Пример 25		(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты	527,4	0,81
Пример 26		(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-	527,4	0,81

		2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты		
Пример 27		(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота	527,6	0,81
Пример 28		(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота	546,5	0,90

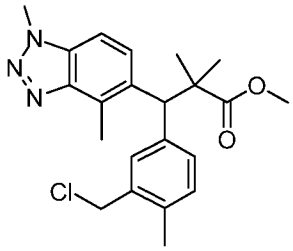
Пример 29		(S)-3-(3-(((R)-8-Хлор-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	562,5	0,93
Пример 30		(S)-Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат, соль муравьиной кислоты	528,5	0,93

Пример 31

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-6-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты

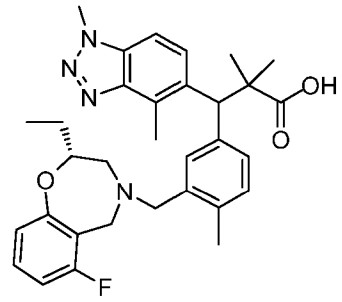


Метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (500 мг, 1,311 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5 мл) добавляли тионилхлорид (0,191 мл, 2,62 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (515 мг, 1,288 ммоль, 98% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 400,1 $(M+H)^+$, 1,13 мин (время удерживания).

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-6-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты

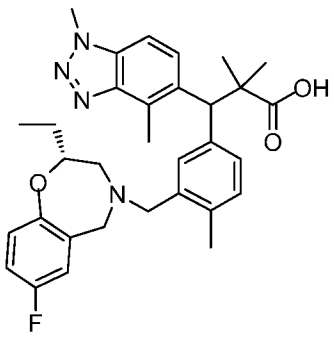


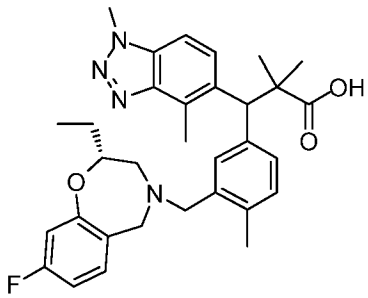
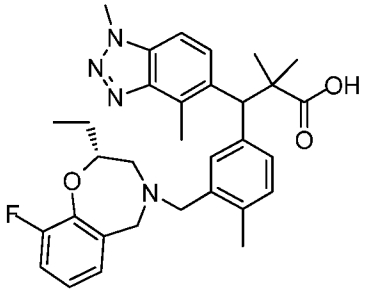
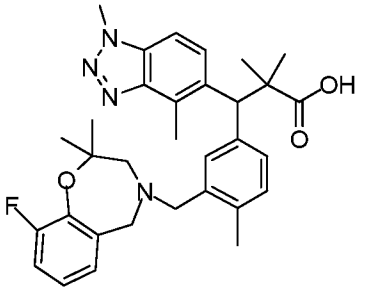
К суспензии метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (50 мг, 0,125 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли (R)-2-этил-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид

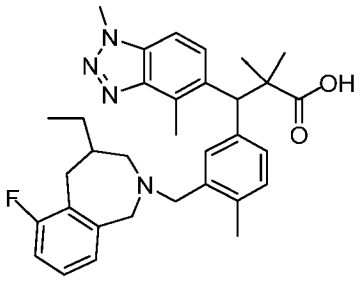
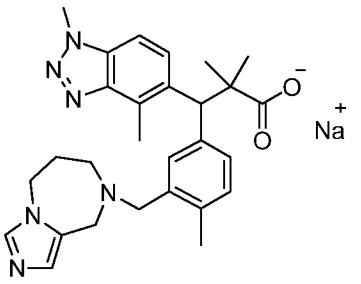
(29,0 мг, 0,125 ммоль) и DIEA (0,066 мл, 0,375 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 120°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток снова растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли 2M LiOH (0,063 мл, 0,125 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 3 часов при 120°C. Смесь подкисляли при помощи 6N HCl и добавляли 0,5 мл DMSO. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (25,6 мг, 0,046 ммоль, 36,7% выход). ЖХ-МС m/z 545,3 $(M+H)^+$, 0,85 мин (время удерживания).

Соединения в Таблице 8 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения 3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-6-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты, соли муравьиной кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 8

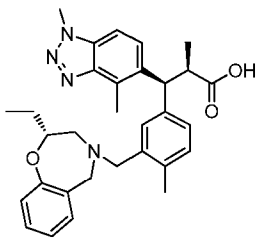
Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
Пример 32		3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-7-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая	545,4	0,84

		кислота, соль муравьиной кислоты		
Пример 33		3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-8-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты	545,3	0,86
Пример 34		3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты	545,3	0,84
Пример 35		3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((9-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-	545,4	0,94

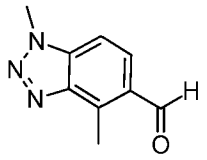
		диметилпропановая кислота		
Пример 36		3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4-этил-6-фтор-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота	543,5	0,94
Пример 37		3-(3-((6,7-Дигидро-5H-имидазо[1,5-a][1,4]диазепин-8(9H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат, натриевая соль	487,3	0,64

Пример 38

(2R,3S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты

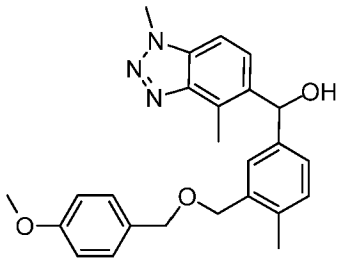


1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегид



Раствор BuLi (1,6 М в гексане) (9,12 мл, 14,60 ммоль) и этилмагнийбромида (1,0 М в ТГФ) (6,64 мл, 6,64 ммоль) в толуоле (40 мл) получали при -40°С. Полученный раствор перемешивали при -40°С в течение 40 минут, после этого добавляли раствор 5-бром-1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазола (3000 мг, 13,27 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (15 мл). Полученный темный раствор оставляли перемешиваться в течение 1 часа, в течение этого времени охлаждающая баня нагревалась до -15°С. К полученному раствору добавляли DMF (6,16 мл, 80 ммоль). В процессе добавления образовывался тяжелый вязкий осадок. Полученную суспензию перемешивали при -15°С - -10°С в течение 1 часа, затем удаляли из охлаждающей бани. Еще через 2 часа реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и разбавляли водой и этилацетатом. Бислой разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (1×). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1×) и концентрировали. Смесь очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,59 г, 9,08 ммоль, 68,4% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 176,2 $(M+H)^+$, 0,56 мин (время удерживания).

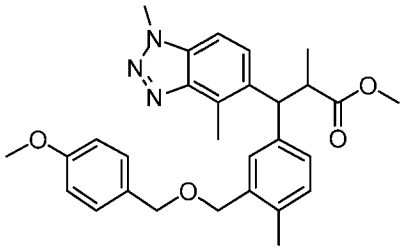
(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)метанол



К раствору 4-бром-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1-метилбензола (2244 мг, 6,99 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (30 мл) при -78°С медленно добавляли н-бутиллитий (4,37 мл, 6,99

ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C и затем медленно добавляли раствор 1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегид (1020 мг, 5,82 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта. Смесь очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 3,59 ммоль, 61,7% выход). ЖХ-МС m/z 418,1 $(M+H)^+$, 1,05 мин (время удерживания).

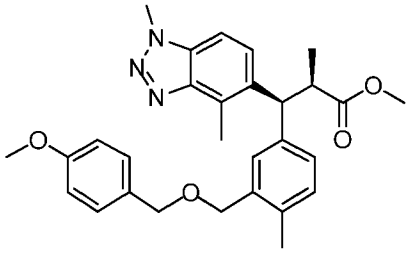
Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат



К раствору (1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)метанола (1,5 г, 3,59 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) медленно добавляли DBU (0,016 мл, 0,108 ммоль) с последующим добавлением 2,2,2-трихлорацетонитрила (0,540 мл, 5,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Затем добавляли (E)-((1-метоксипроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (1,655 мл, 8,98 ммоль), с последующим добавлением 1,1,1-трифтор-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (0,071 г, 0,251 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Добавляли 1,1,1-трифтор-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (0,071 г, 0,251 ммоль) и (E)-((1-метоксипроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (1,655 мл, 8,98 ммоль) и перемешивали еще в течение 19 часов. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl, экстрагировали два раза этилацетатом. Объединенный органический слой концентрировали с получением неочищенного остатка. Смесь очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (766 мг, 1,571

ммоль, 43,7% выход) ЖХ-МС m/z 488,4 (M+H)+, 1,19, 1,22 мин (время удерживания).

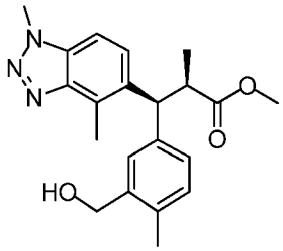
(2R,3S)-Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат и **(2S,3R)-метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат**



Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат (766 мг, 1,571 ммоль, 43,7% выход) разделяли препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях с получением изомера 1 (300 мг) и изомера 2 (280 мг).

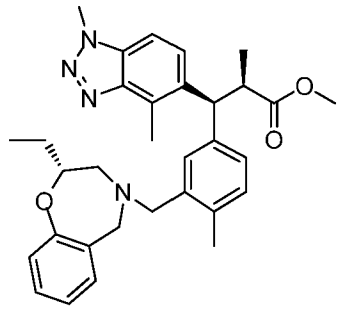
Изомер 2 (280 мг, 0,574 ммоль) разделяли хиральной СКФХ (Колонка: Chiral pack AD 20×250мм 5 мкм; Сорастворитель: 25% EtOH; Скорость потока: 50 г/мин; Обратное давление: 100 бар) с получением (2R,3S)-метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (93 мг, 0,191 ммоль, 33,2% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 3,71 мин) и (2S,3R)-метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (93 мг, 0,191 ммоль, 33,2% выход). (хиральная СКФХ, время удерживания: 6,42)

(2R,3S)-Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат



DDQ (47,6 мг, 0,210 ммоль) добавляли к интенсивно перемешиваемому бифазному раствору (2R,3S)-метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (93 мг, 0,191 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл) и воде (0,200 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную колбу накрывали алюминиевой фольгой. В течение 2 часов реакционная смесь изменяла цвет отз темно-зеленого до светло-серого. Смесь гасили водой и экстрагировали при помощи DCM два раза (2×5 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (71 мг, 0,193 ммоль, 101% выход). ЖХ-МС m/z 368,2 $(M+H)^+$, 0,89 мин (время удерживания).

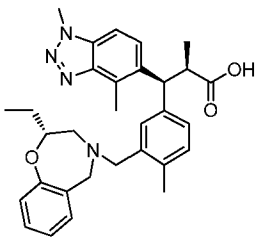
(2R,3S)-Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат



К суспензии (2R,3S)-метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (70 мг, 0,191 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл) добавляли тионилхлорид (0,028 мл, 0,381 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток снова растворяли в дихлорметане (DCM) (2 мл). Добавляли DIEA (0,133 мл, 0,762

ммоль) и (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (48,9 мг, 0,229 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 120°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 0,123 ммоль, 64,8% выход). ЖХ-МС m/z 527,6 $(M+H)^+$, 0,87 мин (время удерживания).

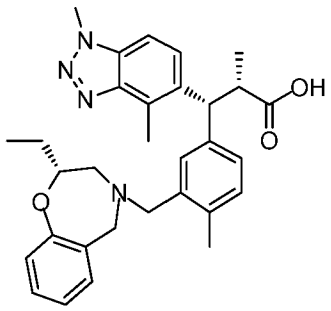
(2R,3S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты



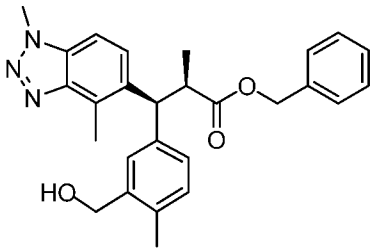
К раствору (3S)-метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (30 мг, 0,057 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли 2 M LiOH (0,171 мл, 0,342 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней. Добавляли снова 2 M LiOH (0,171 мл, 0,342 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 8 дней. Смесь подкисляли при помощи 6 N HCl и добавляли 0,5 мл DMSO. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,029 ммоль, 51,4% выход). ЖХ-МС m/z 513,6 $(M+H)^+$, 0,81 мин (время удерживания).

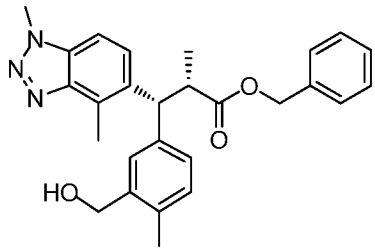
Пример 39

(2S,3R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота



(2R,3S)-Бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат и **(2S,3R)-бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат**



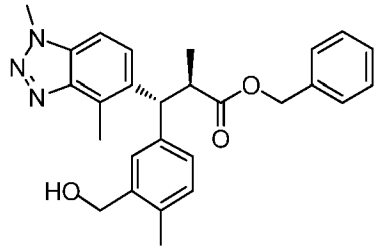


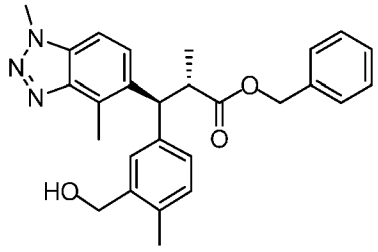
DDQ (443 мг, 1,951 ммоль) добавляли к интенсивно перемешиваемому бифазному раствору рецемического бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (1000 мг, 1,774 ммоль) в дихлорметане (DCM) (20 мл) и воде (2,000 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную колбу накрывали алюминиевой фольгой. В течение 2 часов реакционная смесь меняла цвет от темно-зеленого до светло-серого. Смесь гасили водой и экстрагировали при помощи DCM два раза (2×10 мл). Органический слой промывали водой (3×4 мл) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. Смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% TFA) для разделения двух диастереомеров с получением Пика 1 (337,5 мг) и пика 2 (385,2 мг). Поскольку использовали обращенно-фазовую ВЭЖХ с кислотным модификатором, побочный продукт бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-((2,2,2-трифторацетокси)метил)фенил)пропаноат также наблюдали для обеих партий пика 1 и пика 2.

К раствору пика 1 (бензил 3-(1,4-диметил-1H-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата и бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-((2,2,2-трифторацетокси)метил)фенил)пропаноата (337 мг, 0,760 ммоль) в дихлорметане (DCM) (8 мл) добавляли Et_3N (0,106 мл, 0,760 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли хиральной СКФХ (Колонка: Chiralpak IC 20×150мм; Сорастворитель: 25% IPA; Скорость потока: 50 г/мин; Обратное давление: 100 бар) с получением отдельного энантиомерно чистого (2R,3S)-бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (144 мг, 0,325 ммоль, 42,7% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 8,93 мин) и отдельного энантиомерно чистого (2S,3R)-бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (99,3 мг, 0,224 ммоль, 29,5% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 11,2 мин).

(2R,3R)-Бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат и **(2S,3S)-бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат**

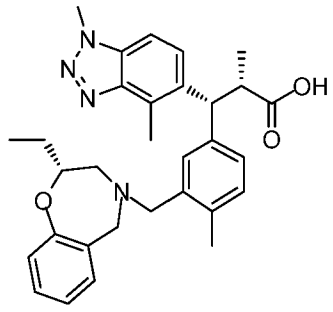




К раствору пика 2 (бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата и бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-((2,2,2-трифторацетокси)метил)фенил)пропаноата (410 мг, 0,920 ммоль) в дихлорметане (DCM) (8 мл) добавляли Et_3N (0,128 мл, 0,920 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Растворитель концентрировали. Смесь разделяли хиральной

СКФХ (Колонка: Chiralpak IC 20×150мм; Сорастворитель: 20% MeOH; Скорость потока: 50 мг/мин; Обратное давление: 100 бар) с получением отдельного энантиомерно чистого диастереомера (2R,3R)-бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (117 мг, 0,264 ммоль, 34,7% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 10,08 мин) и отдельного энантиомерно чистого диастереомера (2S,3S)-бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (199 мг, 0,449 ммоль, 59,1% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 11,32 мин).

(2S,3R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота

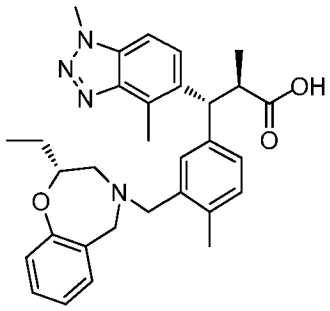


К раствору (2S,3R)-бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (30 мг, 0,068 ммоль) в дихлорметане (DCM) (1 мл) добавляли тионилхлорид (9,87 мкл, 0,135 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 40 мин. Растворитель концентрировали и полученный остаток снова растворяли в ацетонитриле (1,000 мл), добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (21,68 мг, 0,101 ммоль) и DIEA (0,047 мл, 0,271 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 1 часа при 120°C. Растворитель концентрировали и полученный остаток снова растворяли в EtOAc (2 мл). Смесь пропускали через H-Cube (1 мл/мин, Pd/C картридж, 25°C) в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением

указанного в заголовке соединения (23,4 мг, 0,046 ммоль, 67,5% выход). ЖХ-МС m/z 513,6 $(M+H)^+$, 0,83 мин (время удерживания).

Пример 40

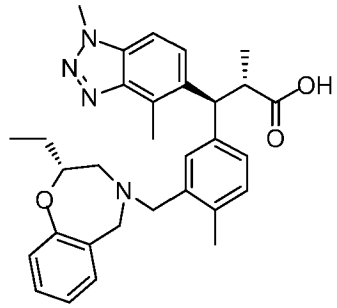
(2R,3R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота



К раствору (2R,3R)-бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (30 мг, 0,068 ммоль) в дихлорметане (DCM) (1 мл) добавляли тионилхлорид (9,87 мкл, 0,135 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 40 мин. Растворитель концентрировали и полученный остаток снова растворяли в ацетонитриле (1 мл), добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (21,68 мг, 0,101 ммоль) и DIEA (0,047 мл, 0,271 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 1 часа при 120°C. Растворитель концентрировали и полученный остаток снова растворяли в EtOAc (2 мл). Смесь пропускали через H-Cube (1 мл/мин, картридж Pd/C, 25°C) в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (22,5 мг, 0,044 ммоль, 64,9% выход). ЖХ-МС m/z 513,5 $(M+H)^+$, 0,83 мин (время удерживания).

Пример 41

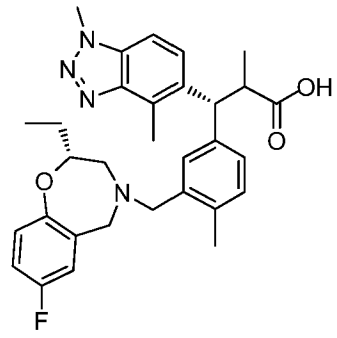
(2S,3S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота



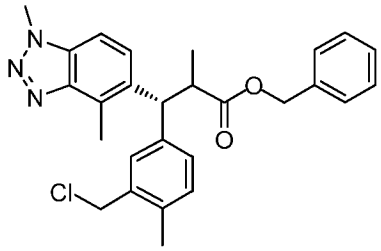
К раствору (2S,3S)-бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (30 мг, 0,068 ммоль) в дихлорметане (DCM) (1 мл) добавляли тионилхлорид (9,87 мкл, 0,135 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 40 мин. Растворитель концентрировали и полученный остаток снова растворяли в ацетонитриле (1,000 мл), добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (21,68 мг, 0,101 ммоль) и DIEA (0,047 мл, 0,271 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 1 часа при 120°C. Растворитель концентрировали и полученный остаток снова растворяли в EtOAc (2 мл). Смесь пропускали через H-Cube (1 мл/мин, картридж Pd/C, 25°C) в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 0,035 ммоль, 51,9% выход). ЖХ-МС m/z 513,5 $(M+H)^+$, 0,83 мин (время удерживания).

Пример 42

(3R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-7-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты

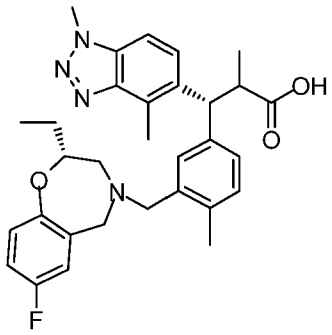


(3R)-Бензил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноат



К раствору (3R)-бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (150 мг, 0,338 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл) добавляли тионилхлорид (0,049 мл, 0,676 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (153 мг, 0,331 ммоль, 98% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 462,2 $(M+H)^+$, 1,23 мин (время удерживания).

(3R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-7-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты

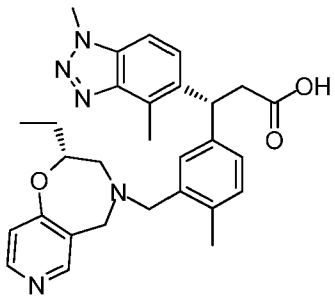


К смеси (3R)-бензил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноата (32 мг, 0,069 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли (R)-2-этил-7-фтор-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин (20,28 мг, 0,104 ммоль) и DIEA (0,048 мл, 0,277 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 120°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением (3R)-бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-

((R)-2-этил-7-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата. Неочищенное вещество снова растворяли в этилацетате (4 мл). Раствор пропускали через H-Cube (скорость потока: 1 мл/мин, 25°C, картридж: 10% Pd/C) в течение 1,5 часа. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (30,9 мг, 0,058 ммоль, 84% выход). ЖХ-МС m/z 531,4 $(M+H)^+$, 0,87 мин (время удерживания). 1H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ=7,81 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,62-7,47 (м, 3H), 7,37 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=3,8 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,68-4,45 (м, 3H), 4,41-4,26 (м, 4H), 4,00-3081 (м, 1H), 3,60-3,45 (м, 2H), 3,42-3,22 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,64 (тд, J=7,4, 14,6 Гц, 1H), 1,46-1,36 (м, 1H), 1,24 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,13-0,99 (м, 3H)

Пример 43

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

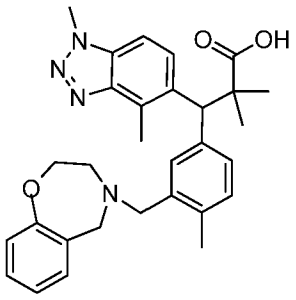


Смесь (R)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (200 мг, 0,518 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), DIEA (0,272 мл, 1,555 ммоль) и (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорида (134 мг, 0,622 ммоль) нагревали в условиях микроволнового облучения при 120°C в течение 1 часа. Растворитель концентрировали и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле. Желаемые фракции концентрировали и полученное промежуточное соединение снова растворяли в MeOH (3 мл). Добавляли 2 M LiOH (1,555 мл, 3,11 ммоль) и реакционную смесь

перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 часов. Смесь подкисляли при помощи 6N HCl и добавляли 0,5 мл DMSO. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, 0,270 ммоль, 52,1% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 500,3 $(M+H)^+$, 0,78 мин (время удерживания).

Пример 44

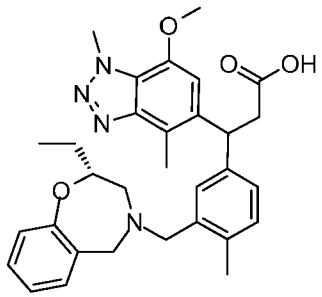
3-(3-((2,3-Дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты



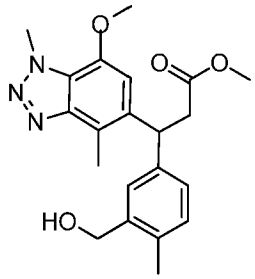
К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (70 мг, 0,184 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл) добавляли тионилхлорид (0,027 мл, 0,367 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 40 мин. Растворитель концентрировали и полученный остаток снова растворяли в ацетонитриле (2 мл), после этого добавляли 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин (36,7 мг, 0,246 ммоль) и DIEA (0,095 мл, 0,543 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 120°C в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали и полученный остаток снова растворяли в MeOH (2 мл), добавляли 2 M LiOH (0,551 мл, 1,101 ммоль) и реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 30 мин. Смесь подкисляли при помощи 6N HCl и добавляли 0,5 мл DMSO. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (21,8 мг, 0,044 ммоль, 23,83% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 500,4 $(M+H)^+$, 0,75 мин (время удерживания).

Пример 45

3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

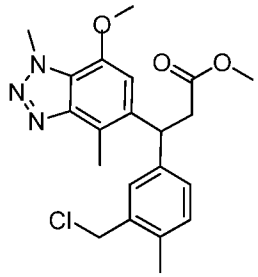


Метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



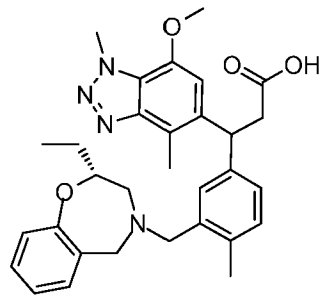
К суспензии (3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновой кислоты (152 мг, 0,919 ммоль), (E)-метил 3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (200 мг, 0,765 ммоль) и хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) димера (37,7 мг, 0,077 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (3 мл) при температуре окружающей среды добавляли триэтиламин (0,320 мл, 2,296 ммоль). Полученную суспензию нагревали до 95°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (109 мг, 0,284 ммоль, 37,1% выход). ЖХ-МС m/z 384,2 $(M+H)^+$, 0,85 мин (время удерживания).

Метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (109 мг, 0,284 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,041 мл, 0,569 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Растворитель удаляли с получением желаемого продукта (98 мг, 0,244 ммоль, 86% выход). ЖХ/МС: m/z 402,0 $(M+H)^+$, 1,15 мин (время удерживания).

3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

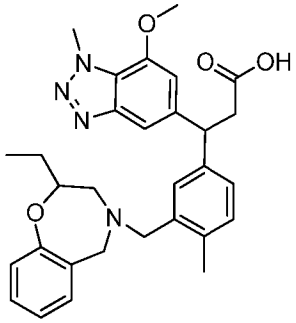


Смесь метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (52 мг, 0,129 ммоль), (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (27,5 мг, 0,155 ммоль) и DIEA (0,068 мл, 0,388 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 1 часа при 120°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество снова растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли 2M LiOH (0,388 мл, 0,776 ммоль) и реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 30 мин. Смесь подкисляли при помощи 6N HCl и добавляли 0,5 мл DMSO.

Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 0,096 ммоль, 74,0% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 529,2 $(M+H)^+$, 0,86 мин (время удерживания).

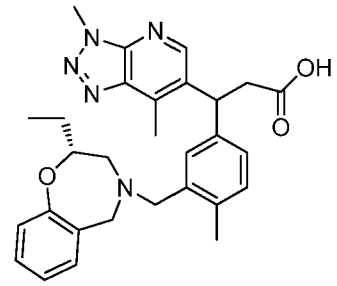
Соединения в Таблице 9 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения 3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты, соли муравьиной кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 9

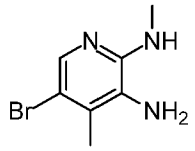
Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
Пример 46		3-(3-((2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты	515,3	0,81

Пример 47

3-(3,7-Диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты

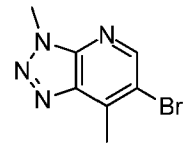


5-Бром-N2,4-диметилпиридин-2,3-диамин



К раствору 5-бром-N,4-диметил-3-нитропиридин-2-амина (2000 мг, 8,13 ммоль) в этаноле (20 мл) при температуре окружающей среды добавляли хлорид олова(II) дигидрат (7336 мг, 32,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 часов. Растворитель выпаривали и добавляли $NaHCO_3$ (насыщенный) раствор до pH 7. Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили при помощи Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,53 г, 7,08 ммоль, 87% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 215,9 $(M+H)^+$, 0,41 мин (время удерживания).

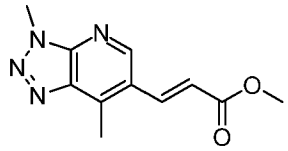
6-Бром-3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин



К раствору 5-бром-N2,4-диметилпиридин-2,3-диамина (1500 мг, 6,94 ммоль) в серной кислоте (18,500 мл, 34,7 ммоль) при температуре окружающей среды добавляли нитрит натрия (479 мг, 6,94 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали и экстрагировали EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (2×30 мл). Объединенную органическую фазу сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1500 мг, 6,61

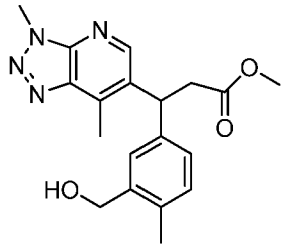
ммоль, 95% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 226,9 $(M)^+$, 0,71 мин (время удерживания).

(E)-Метил 3-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)акрилат



К раствору 6-бром-3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридина (800 мг, 3,52 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (5 мл) при температуре окружающей среды добавляли метилакрилат (1,612 мл, 17,62 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,154 мл, 12,33 ммоль), три-о-толилфосфин (322 мг, 1,057 ммоль), с последующим добавлением ацетата палладия(II) (103 мг, 0,458 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при высоком поглощении при 150°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле. Нужные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (279 мг, 1,201 ммоль, 34,1% выход) и менее чистой партии (250 мг, 1,076 ммоль, 30,6% выход). ЖХ-МС m/z 233,0 $(M+H)^+$, 0,68 мин (время удерживания).

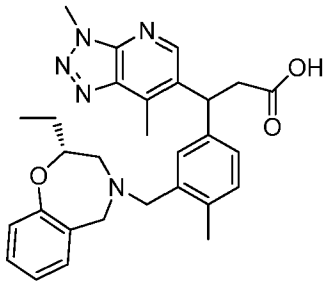
Метил 3-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат



К суспензии (3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновой кислоты (214 мг, 1,292 ммоль), (E)-метил 3-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)акрилата (250 мг, 1,076 ммоль) и хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) димера (53,1 мг, 0,108 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (3 мл) при температуре окружающей среды добавляли триэтиламин (0,450 мл, 3,23 ммоль).

Полученную суспензию нагревали до 95°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле. Нужные фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (353 мг, 0,996 ммоль, 93% выход) в виде масла. ЖХ-МС m/z 355,3 $(M+H)^+$, 0,74 мин (время удерживания).

3-(3,7-Диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты

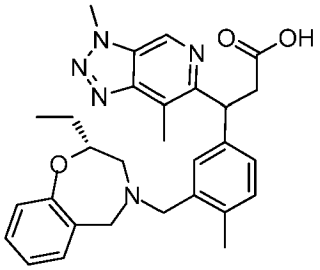


К раствору метил 3-(3-этил-7-метил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (80 мг, 0,226 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2,000 мл) добавляли тионилхлорид (0,033 мл, 0,451 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Смесь концентрировали и снова растворяли в ацетонитриле (2 мл). Добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин, гидрохлорид (55,89 мг, 0,271 ммоль) и DIEA (0,118 мл, 0,677 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 1 часа при 120°C. Смесь концентрировали и снова растворяли в 1 мл MeOH. Добавляли 2M LiOH (0,651 мл, 1,303 ммоль) и нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 30 мин при 80°C. Смесь подкисляли при помощи 6N HCl и добавляли 0,5 мл DMSO. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (79,6 мг, 71,1%) в виде прозрачного масла. ЖХ-МС m/z 500,3 $(M+H)^+$, 0,77 мин (время удерживания).

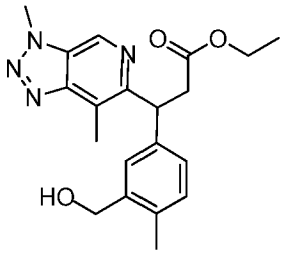
Пример 48

3-(3,7-Диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин-6-ил)-3-(3-

(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты

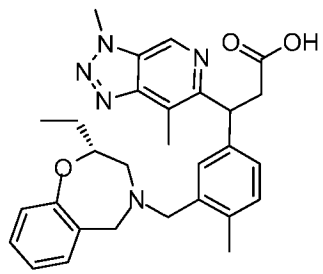


Этил 3-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин-6-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат



К суспензии (3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновой кислоты (8,09 мг, 0,049 ммоль), (E)-этил 3-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин-6-ил)акрилата (10 мг, 0,041 ммоль) и хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) димера (2,002 мг, 4,06 мкмоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (3 мл) при температуре окружающей среды добавляли триэтиламин (0,017 мл, 0,122 ммоль). Полученную суспензию нагревали до 95°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 8,14 мкмоль, 20,05% выход). ЖХ-МС m/z 369,2 $(M+H)^+$, 0,85 мин (время удерживания).

3-(3,7-Диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин-6-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты

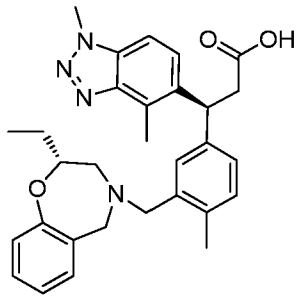


К раствору этил 3-(3,7-диметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-

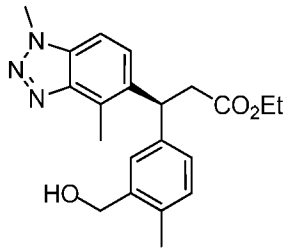
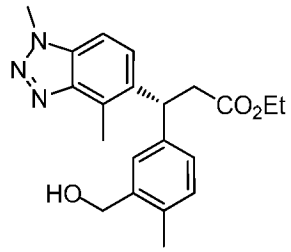
c]пиридин-6-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (3 мг, 8,14 мкмоль) в дихлорметане (DCM) (1,000 мл) добавляли тионилхлорид (0,594 мкл, 8,14 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали и снова растворяли в ацетонитриле (1 мл). Добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин, гидрохлорид (2,088 мг, 9,77 мкмоль) и DIEA (4,27 мкл, 0,024 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 1 часа при 120°C. Смесь концентрировали и снова растворяли в 1 мл MeOH. Добавляли 2M LiOH (0,024 мл, 0,049 ммоль) и нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 30 мин при 80°C. Смесь подкисляли при помощи 6N HCl и добавляли 0,5 мл DMSO. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (2,6 мг, 0,052 ммоль, 55%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 500,4 $(M+H)^+$, 0,76 мин (время удерживания).

Пример 49

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

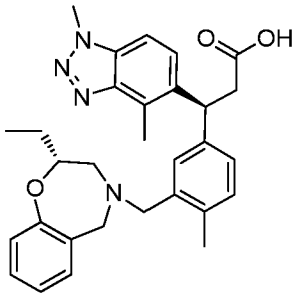


(S)-Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат и **(R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат**

Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат (950 мг, 2,59 ммоль) очищали хиральной СКФХ (Колонка: Chiralpak AD, 20×250мм, 5 мкм; Сорастворитель: 30% MeOH; Скорость потока: 50г/мин; Обратное давление: 100 бар, с получением отдельного энантиомерно чистого (S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (475 мг, 1,293 ммоль, 50,0% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 2,7 мин) и отдельного энантиомерно чистого (R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (481 мг, 1,309 ммоль, 50,6% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 3,41 мин) в виде масла.

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

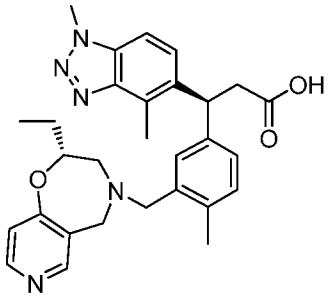


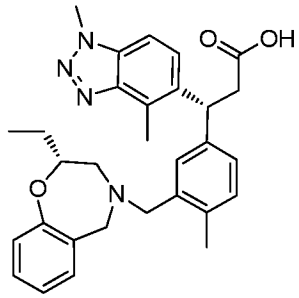
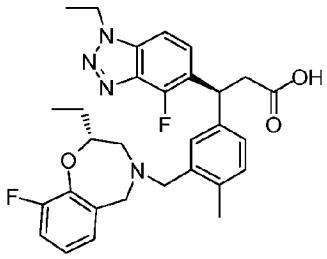
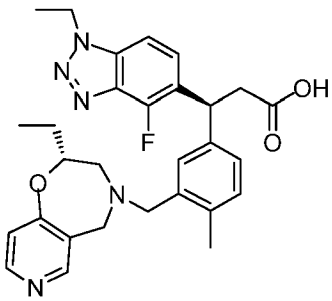
К раствору (S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (60 мг, 0,163 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл) добавляли тионилхлорид (0,024 мл, 0,327 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток снова растворяли в ацетонитриле (2 мл). Добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (52,3 мг, 0,245 ммоль) и DIEA (0,114 мл, 0,653 ммоль). Полученную реакционную

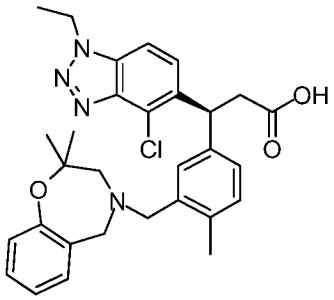
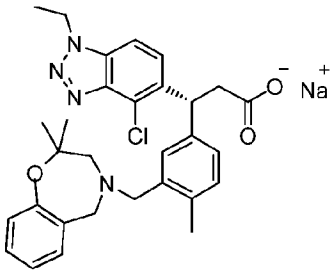
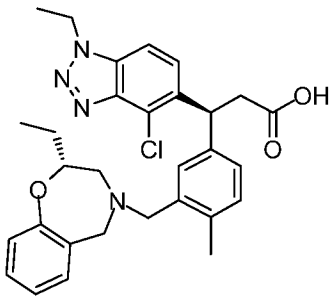
смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 120°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением (S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата. Смесь снова растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли 2M LiOH (0,490 мл, 0,980 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 30 мин. Смесь гасили 6N раствором HCl и добавляли 0,5 мл DMSO. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (66,7 мг, 0,128 ммоль, 78% выход). ЖХ-МС m/z 499,5 $(M+H)^+$, 0,79 мин (время удерживания).

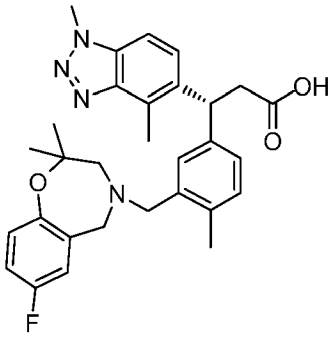
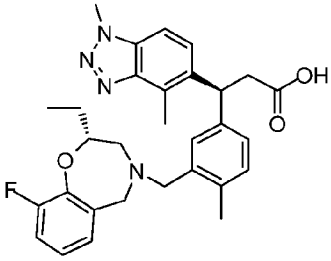
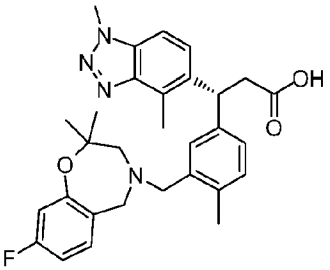
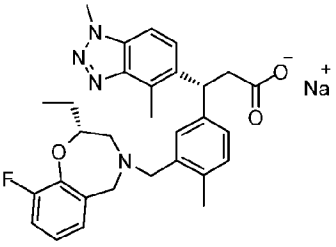
Соединения в Таблице 10 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения (S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

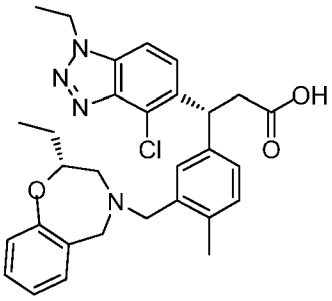
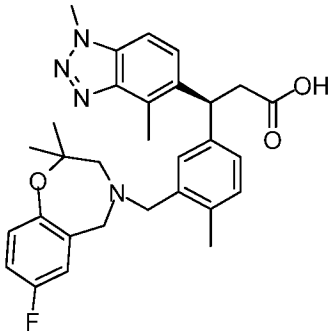
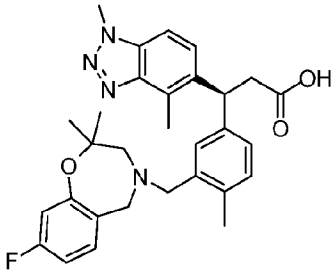
Таблица 10

Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
Пример 50		(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль	500,4	0,72

		муравьиной кислоты		
Пример 51		(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты	499,4	0,79
Пример 52		(S)-3-(1-Этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль 0,5 муравьиной кислоты	535,6	0,86
Пример 53		(S)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота	518,3	0,89

Пример 54		(S)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, гидрохлорид	533,2	0,86
Пример 55		(R)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат, натриевая соль	533,2	0,87
Пример 56		(S)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота	533,3	0,84

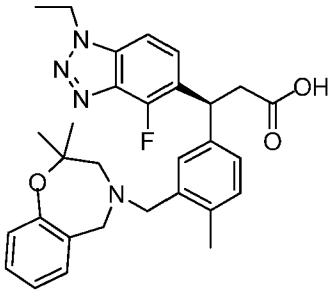
Пример 57		(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль 0,7 муравьиной кислоты	517,4	0,90
Пример 58		(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, натриевая соль	517,2	0,86
Пример 59		(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((8-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота	517,4	0,96
Пример 60		(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо-[f][1,4]оксазепин-	517,5	0,83

		4(5H)-ил)метил)-4-метил-фенил)пропановая кислота, натриевая соль		
Пример 61		(R)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота	533,2	0,88
Пример 62		(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль 1,5 муравьиной кислоты	517,5	0,89
Пример 63		(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((8-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота	517,4	0,93

Пример 64

(S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-

4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота

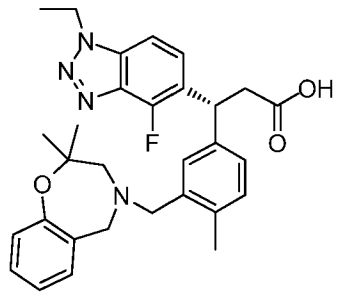


К раствору бензил 3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (460 мг, 1,028 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли тионилхлорид (0,150 мл, 2,056 ммоль). Смесь перемешивали в течение 40 мин, затем концентрировали и остаток снова растворяли в ацетонитриле (5 мл). Добавляли 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (264 мг, 1,234 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали, затем снова растворяли в MeOH (3 мл). Добавляли 2 M LiOH (3,60 мл, 7,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь подкисляли при помощи 6N HCl и добавляли 0,5 мл DMSO. Полученную смесь концентрировали, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях (с 0,1% TFA в качестве модификатора) с получением рецемического соединения. Его разделяли хиральной СКФХ (Колонка: Chiralpak OJ 20×250мм, 5 мкм; Сорастворитель: 20% IPA; Скорость потока: 50 г/мин; Обратное давление: 100 бар) с получением отдельной энантиомерно чистой (S)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (229,8 мг) (хиральная СКФХ, время удерживания: 6,11 мин) ЖХ-МС m/z 517,4 $(M+H)^+$, 0,86 мин (время удерживания) и отдельной энантиомерно чистой (R)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (250 мг) (хиральная СКФХ, время удерживания: 7,22 мин). Однако

небольшое количество метанола использовали после хирального разделения для (R)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты, что приводило к образованию смеси (R)-метил 3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата и (R)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (250 мг). ЖХ-МС m/z 517,3 $(M+H)^+$, 0,85 мин (время удерживания). ЖХ-МС m/z 531,1 $(M+H)^+$, 0,96 мин (время удерживания)

Пример 65

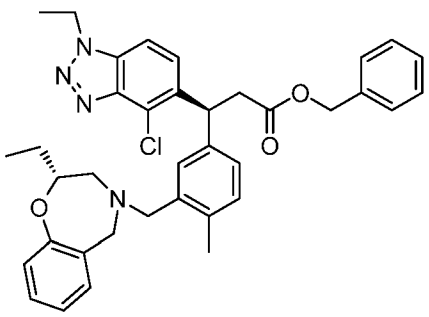
(R)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, гидрохлорид

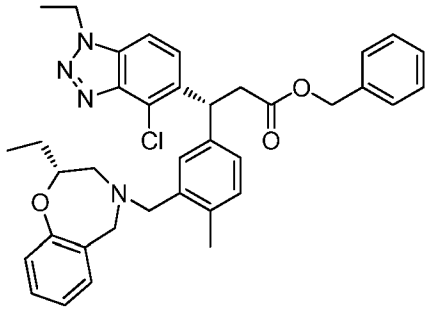


К раствору (R)-метил 3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата и (R)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (250 мг, 0,471 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 2 M LiOH (1,413 мл, 2,83 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Полученную смесь концентрировали, затем подкисляли при помощи 6N HCl до pH~1 и затем экстрагировали этилацетатом два раза. Органический слой сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (193 мг, 0,349 ммоль, 74,1% выход). ЖХ-МС

m/z 517,4 $(M+H)^+$, 0,89 мин (время удерживания)

(S)-Бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат и **(R)-бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат**



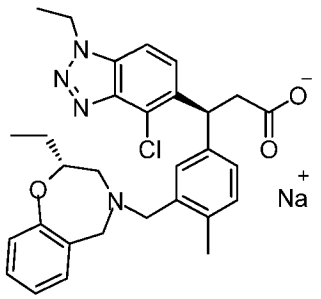


К суспензии (R)-2-этил-4-(2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (626 мг, 1,536 ммоль), (E)-бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (500 мг, 1,463 ммоль) и $[RhCl(cod)]_2$ (72,1 мг, 0,146 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли триэтиламин (0,612 мл, 4,39 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь пропускали через целит и промывали при помощи EtOAc. Органический слой собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке промежуточного соединения бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (300 мг, 0,481 ммоль, 32,9% выход) и менее чистой партии (210 мг). Обе партии разделяли хиральной СКФХ (Chiralpak IF 20×250 мм, 5 мкм; Сорастворитель: 30% EtOH; Скорость потока: 50 г/мин; Обратное давление: 100 бар) с получением отдельного энантиомерно чистого (S)-бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-

метилфенил)пропаноата (190 мг, 0,305 ммоль, 20,84% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 6,37 мин) ЖХ-МС m/z 623,4 $(M+H)^+$, 1,06 мин (время удерживания) и отдельного энантиомерно чистого (R)-бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (204 мг, 0,327 ммоль, 22,38% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 7,62 мин) ЖХ-МС m/z 623,4 $(M+H)^+$, 1,06 мин (время удерживания)

Пример 66

(S)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат, натриевая соль

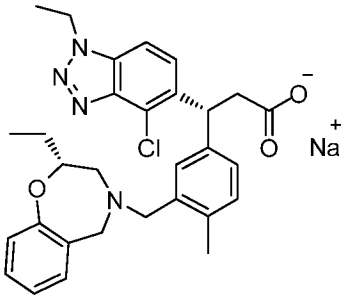


К раствору (S)-бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (190 мг, 0,305 ммоль) в метаноле (8 мл) при 25°C добавляли 2 M LiOH (0,915 мл, 1,829 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 часов. Реакционную смесь подкисляли при помощи 6N HCl до pH~1, добавляли 1 мл DMSO и смесь концентрировали. Неочищенное вещество очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием 0,1% TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю. Содержащие желаемый продукт фракции концентрировали, затем снова растворяли в этилацетате, экстрагировали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 0,144 ммоль, 47,3% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 533,2 $(M+H)^+$, 0,88 мин

(время удерживания)

Пример 67

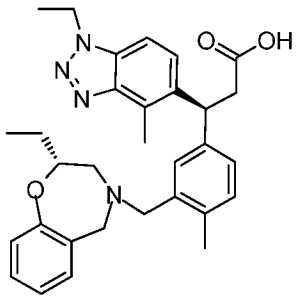
(R)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат, натриевая соль



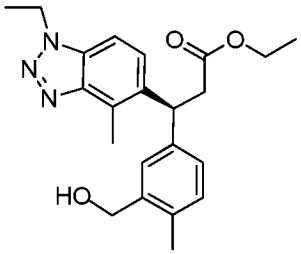
К раствору (R)-бензил 3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (204 мг, 0,327 ммоль) в метаноле (8 мл) при 25°C добавляли 2 M LiOH (0,982 мл, 1,964 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 часов. Реакционную смесь подкисляли при помощи 6N HCl до pH~1, добавляли 1 мл DMSO и смесь концентрировали. Неочищенное вещество очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием 0,1% TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю. Желаемый продукт снова растворяли в этилацетате и экстрагировали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (106 мг, 0,191 ммоль, 58,3% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 533,2 $(M+H)^+$, 0,90 мин (время удерживания)

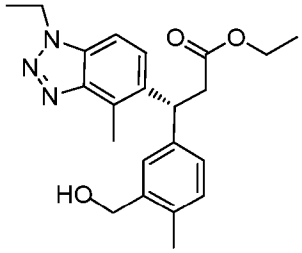
Пример 68

(S)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты



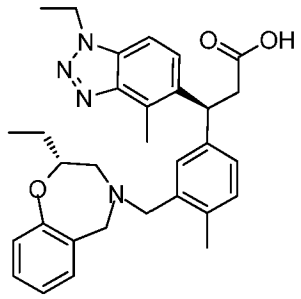
(S)-Этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат и **(R)-этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат**





Этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат (390 мг, 1,022 ммоль) разделяли хиральной СКФХ (Колонка: Chiralpak AY, 20×250мм, 5 мкм; Сорастворитель: 20% EtOH; Скорость потока: 55 г/мин; Обратное давление: 100 бар) с получением отдельного энантиомерно чистого (S)-этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (139 мг) (хиральная СКФХ, время удерживания: 2,71 мин) ЖХ-МС m/z 382,2 $(M+H)^+$, 0,91 мин (время удерживания) и отдельного энантиомерно чистого (R)-этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (151 мг) (хиральная СКФХ, время удерживания: 4,18 мин) ЖХ-МС m/z 382,3 $(M+H)^+$, 0,92 мин (время удерживания).

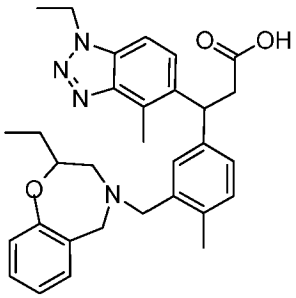
(S)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты



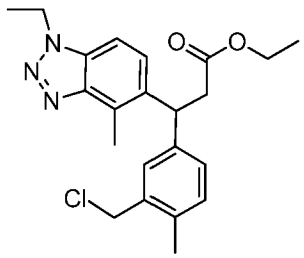
Смесь (S)-этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (50 мг, 0,131 ммоль), (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (27,9 мг, 0,157 ммоль) и DIEA (0,069 мл, 0,393 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 1 часа при 120°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество снова растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли 2M LiOH (0,393 мл, 0,786 ммоль) и реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 30 мин. Смесь подкисляли при помощи 6N HCl и добавляли 0,5 мл DMSO. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (40,3 мг, 0,079 ммоль, 60,0% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 513,4 $(M+H)^+$, 0,83 мин (время удерживания).

Пример 69

3-(3-((2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

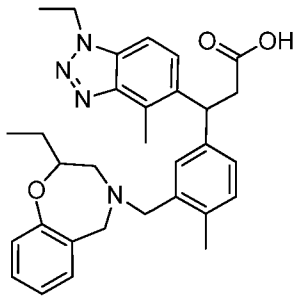


Этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноату (120 мг, 0,315 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,046 мл, 0,629 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения (126 мг, 0,315 ммоль, 100% выход). ЖХ/МС m/z 399,9 $(M+H)^+$, 1,14 мин (время удерживания).

3-(3-((2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

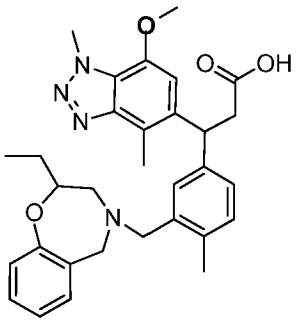


К метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноату (70 мг, 0,181 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин (0,056 мл, 0,272 ммоль) и DIEA (0,095 мл, 0,544 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 120°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток снова растворяли в MeOH (2 мл). Добавляли 2M LiOH (0,544 мл, 1,088 ммоль). Смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 60 мин. Смесь гасили 6N раствором HCl и добавляли 0,5 мл DMSO. Растворитель удаляли при пониженном давлении и

остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, 0,093 ммоль, 51,3% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 513,5 $(M+H)^+$, 0,83 мин (время удерживания).

Пример 70

3-(3-((2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

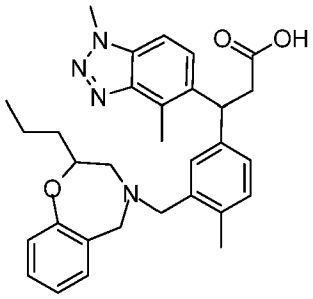


К метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноату (70 мг, 0,174 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли 2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин (0,054 мл, 0,261 ммоль) и DIEA (0,091 мл, 0,523 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 120°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением метил 3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата. Смесь снова растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли 2M LiOH (0,523 мл, 1,045 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 60 мин. Смесь гасили 6N раствором HCl и добавляли 0,5 мл DMSO. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 0,113 ммоль, 64,9% выход). ЖХ-МС m/z 529,2 $(M+H)^+$, 0,82 мин (время удерживания).

Пример 71

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-

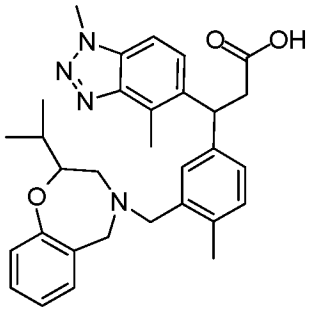
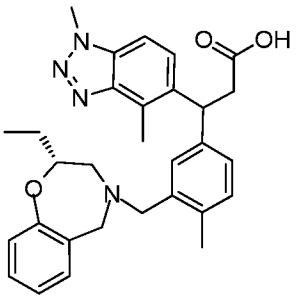
3-((2-пропил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

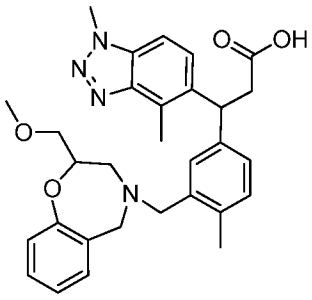


К этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноату (80 мг, 0,207 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 2-пропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин (59,5 мг, 0,311 ммоль) и DIEA (0,109 мл, 0,622 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 120°C в течение 1,5 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество снова растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли 2M LiOH (0,622 мл, 1,244 ммоль) и реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 30 мин. Смесь подкисляли при помощи 6N HCl и добавляли 0,5 мл DMSO. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (55,7 мг, 0,100 ммоль, 48,1% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 513,3 $(M+H)^+$, 0,87 мин (время удерживания).

Соединения в Таблице 11 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-пропил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты, соли муравьиной кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

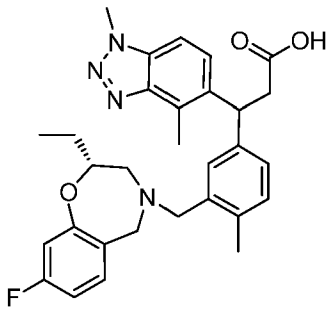
Таблица 11

Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
Пример 72		3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-изопропил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты	513,6	0,84
Пример 73		3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты	499,2	0,81

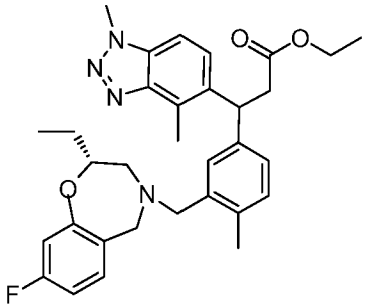
Пример 74		3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-(метоксиметил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты	515,2	0,74

Пример 75

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-8-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

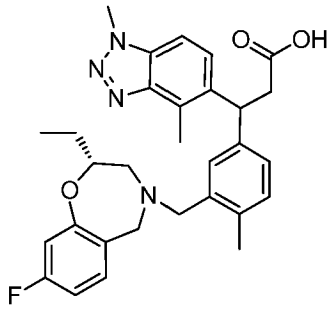


Этил 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-8-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат



К раствору (R)-2-этил-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин (152 мг, 0,777 ммоль) и этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Нбензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (150 мг, 0,389 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли DIPEA (0,136 мл, 0,777 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили холодной водой, экстрагировали два раза EtOAc, затем насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 0,330 ммоль, 85% выход) в виде жидкости. ЖХ-МС m/z 545,42 $(M+H)^+$, 2,16 мин (время удерживания).

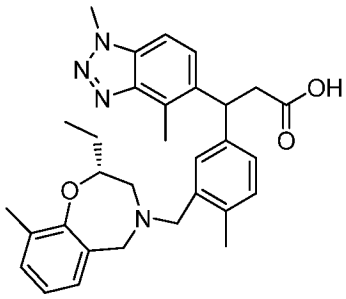
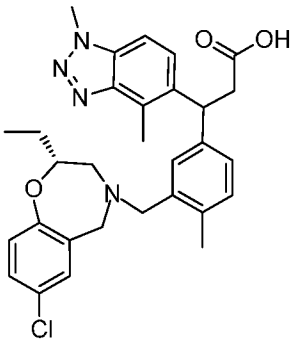
3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-8-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

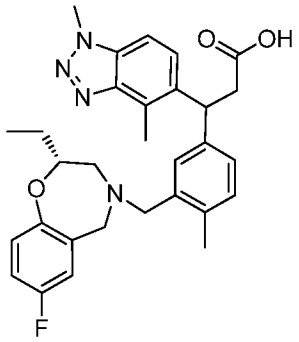
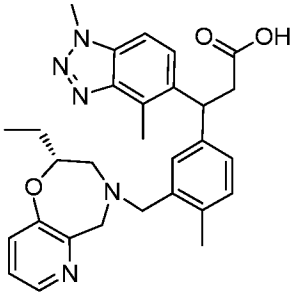
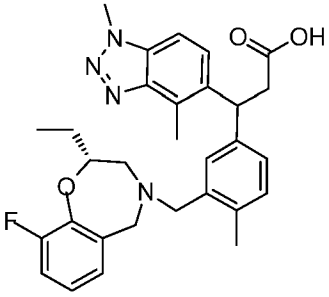


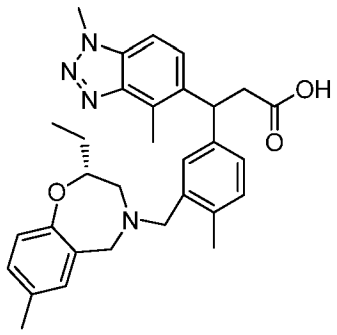
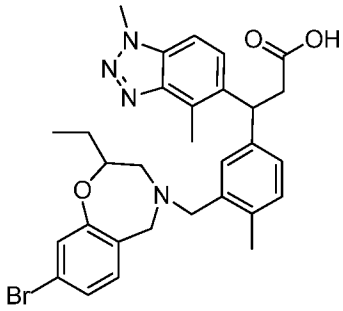
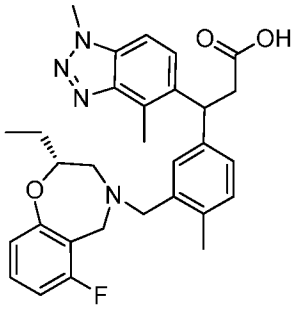
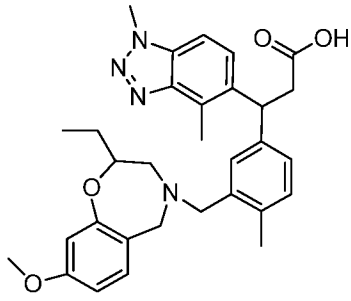
К раствору этил 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-8-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (180 мг, 0,330 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли 10% NaOH (10 мл, 0,330 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, нейтрализовали при помощи 2N HCl, экстрагировали два раза DCM, затем насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 0,154 ммоль, 46,7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 517,36 $(M+H)^+$, 1,90 мин (время удерживания).

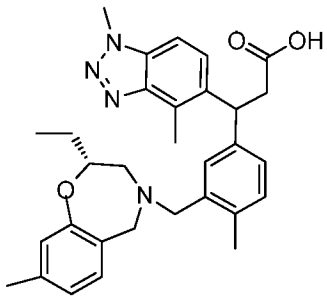
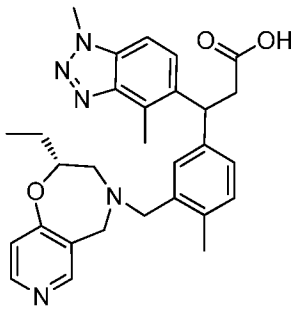
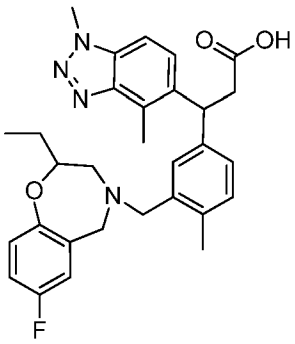
Соединения в Таблице 12 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-8-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты, соли муравьиной кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

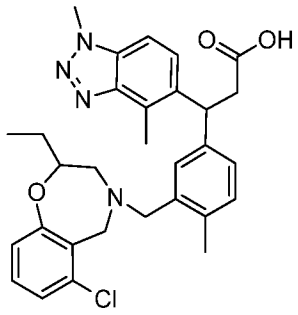
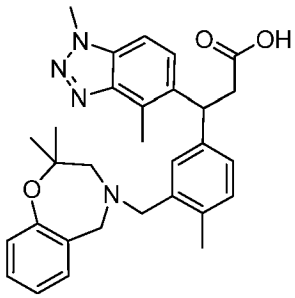
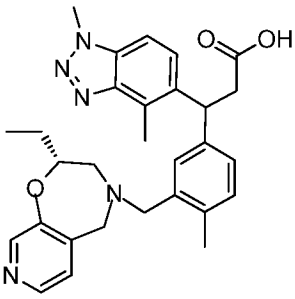
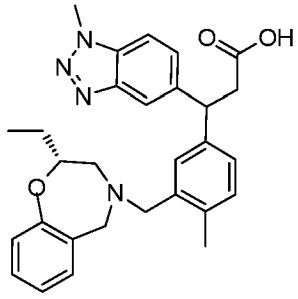
Таблица 12

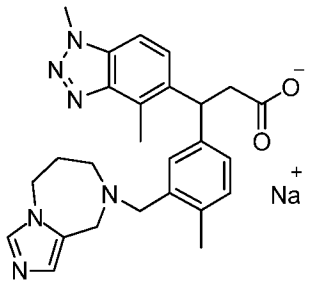
Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
Пример 76		Аммоний 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропанат	513,42	1,90
Пример 77		Аммоний 3-(3-(((R)-7-хлор-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропанат	533,36	2,03

Пример 78		3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-7-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты	517,36	1,91
Пример 79		3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота	500,19	1,70
Пример 80		3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты	517,36	1,93

Пример 81		Аммоний 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-7-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропанат	513,42	1,88
Пример 82		3-(3-((8-Бром-2-этил-2,3-дигидробензо-[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метил-фенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота	577,0	3,30
Пример 83		3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-6-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота	517,32	1,95
Пример 84		3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-8-метокси-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-	529,35	1,83

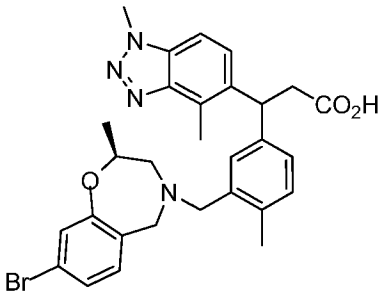
		метилфенил)пропанова я кислота, соль муравьиной кислоты		
Пример 85		Аммоний 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триаз ол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-8-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4] оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат	513,42	1,92
Пример 86		3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триаз ол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропанова я кислота	500,41	1,66
Пример 87		3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триаз ол-5-ил)-3-(3-((2-этил-7-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4] оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропанова я кислота	517,39	3,37

Пример 88		3-(3-((6-Хлор-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота	533,23	3,48
Пример 89		3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота	499,25	1,85
Пример 90		3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота	500,1	3,10
Пример 91		3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-метил-1H-	485,32	1,77

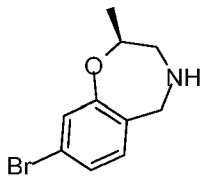
		бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота		
Пример 92		3-(3-((6,7-Дигидро-5H-имидазо[1,5-a][1,4]диазепин-8(9H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, натриевая соль	459,3	0,68

Пример 93

3-(3-(((S)-8-бром-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты



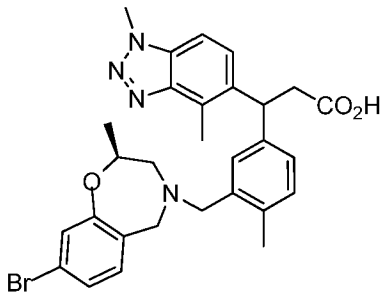
(S)-8-бром-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин



К раствору (S)-1-аминопропан-2-ола (0,079 мл, 1,000 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 2,4-дибромбензальдегид (0,167 мл, 1 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 мин. Медленно добавляли $NaBH_4$ (15,13 мг, 0,400 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20

мин. После этого смесь упаривали в вакууме затем снова растворяли в DCM (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученное промежуточное соединение растворяли в изопропаноле (5,00 мл), добавляли иодид меди(I) (19,05 мг, 0,100 ммоль) и K_2CO_3 (276 мг, 2,000 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 100°C в течение 30 мин. Эту реакционную смесь упаривали в вакууме, снова растворяли в DCM (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, упаривали в вакууме, с получением продукта (S)-8-бром-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (258,9 мг, 1,069 ммоль, 107% выход). ЖХ-МС m/z 242,0 $(M+H)^+$, 0,57 мин (время удерживания).

3-(3-(((S)-8-бром-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

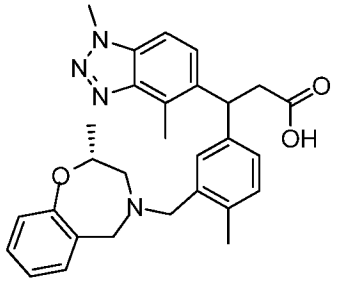


К раствору (S)-8-бром-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (47,1 мг, 0,194 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) и ацетонитриле (1 мл) добавляли DIEA (0,091 мл, 0,518 ммоль) и затем добавляли раствор этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (50 мг, 0,130 ммоль) в ацетонитриле (1 мл). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 100°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали и снова растворяли в метаноле (2 мл). Добавляли NaOH (3,0 N) (0,346 мл, 1,037 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 20 мин. Реакционную смесь затем нейтрализовали

при помощи HCl (2 N) до pH~6, упаривали в вакууме, очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, с получением желаемого продукта 3-(3-(((S)-8-бром-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты, соли муравьиной кислоты (12,1 мг, 0,021 ммоль, 16,57% выход). ЖХ-МС m/z 563,2 $(M+H)^+$, 0,85 мин (время удерживания).

Пример 94

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((R)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

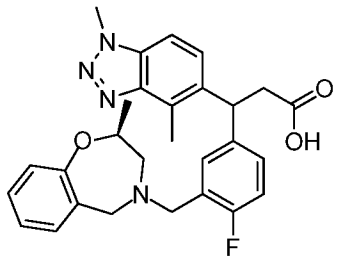


К раствору этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (50 мг, 0,130 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл) добавляли (R)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (38,8 мг, 0,194 ммоль), K_2CO_3 (53,7 мг, 0,389 ммоль) и иодид натрия (3,88 мг, 0,026 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 67 часов. Реакционную смесь фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали при помощи MeCN (1 мл). Фильтрат концентрировали. Это промежуточное соединение растворяли в метаноле (1,5 мл), добавляли NaOH (3 N) (0,216 мл, 0,648 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 20 мин. Реакционную смесь подкисляли при помощи HCl (3 N) до pH~6, упаривали в вакууме, очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, с получением желаемого продукта 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((R)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты, соли муравьиной кислоты (47,0 мг, 0,091 ммоль, 70,2% выход). ЖХ-МС m/z 485,5 $(M+H)^+$, 0,70 мин

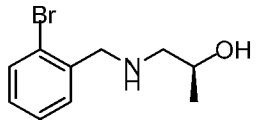
(время удерживания).

Пример 95

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-фтор-3-(((S)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

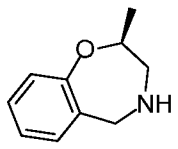


(S)-1-((2-бромбензил)амино)пропан-2-ол



К раствору (S)-1-аминопропан-2-ола (0,236 мл, 3,00 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 2-бромбензальдегид (0,350 мл, 3 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Затем медленно добавляли $NaBH_4$ (45,4 мг, 1,200 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 66 часов. Растворитель выпаривали в вакууме. Смесь снова растворяли в DCM (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, упаривали в вакууме с получением продукта (S)-1-((2-бромбензил)амино)пропан-2-ола (710,7 мг, 2,91 ммоль, 97% выход). ЖХ-МС m/z 244,1 $(M+H)^+$, 0,49 мин (время удерживания).

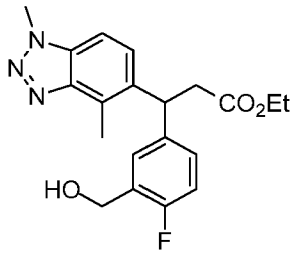
(S)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин



К раствору (S)-1-((2-бромбензил)амино)пропан-2-ола (580 мг, 2,376 ммоль) в изопропаноле (10 мл) добавляли иодид меди(I) (45,2 мг, 0,238 ммоль) и K_2CO_3 (657 мг, 4,75 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 130°C в атмосфере N_2 в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали при помощи i-PrOH

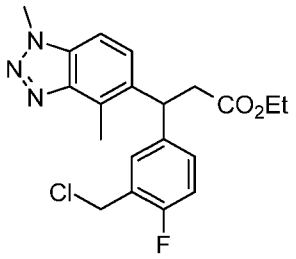
(1 мл). Объединенный фильтрат упаривали в вакууме, затем снова растворяли в DCM (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, упаривали в вакууме с получением продукта (S)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (393,3 мг, 2,410 ммоль, 101% выход). ЖХ-МС m/z 164,1 $(M+H)^+$, 0,49 мин (время удерживания).

Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил)пропаноат



К раствору (E)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (490 мг, 1,998 ммоль) и (2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола (762 мг, 3,02 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) и воде (6 мл) добавляли хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) димер (65 мг, 0,132 ммоль) и TEA (0,557 мл, 4,00 ммоль). Смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 1 часа. Полученную смесь фильтровали, добавляли воду (10 мл) и этилацетат. Слои разделяли. Водный слой два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением 400 мг этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил)пропаноата (53,9%). ЖХ-МС m/z 372,2 $(M+1)^+$, 0,84 (время удерживания).

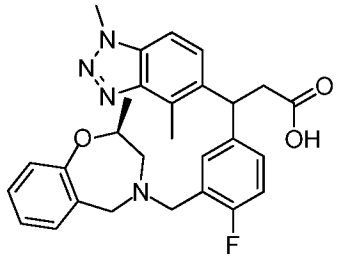
Этил 3-(3-(хлорметил)-4-фторфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил)пропаноата (100 мг, 0,269

ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,039 мл, 0,538 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Растворитель выпаривали в вакууме с получением продукта этил 3-(3-(хлорметил)-4-фторфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (104 мг, 0,267 ммоль, 99% выход). ЖХ-МС m/z 390,0 $(M+H)^+$, 1,70 мин (время удерживания).

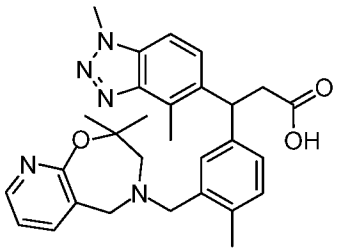
3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-фтор-3-(((S)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты



К раствору этил 3-(3-(хлорметил)-4-фторфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (52 мг, 0,133 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли Et_3N (0,037 мл, 0,267 ммоль) и (S)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин (32,7 мг, 0,200 ммоль). Полученный раствор нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли и остаток разбавляли в метаноле (1,5 мл), затем добавляли NaOH (2 N) (26,7 мг, 0,667 ммоль). Полученную суспензию нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляли при помощи AcOH (2 N) до pH~5, упаривали в вакууме, очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-фтор-3-(((S)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты, соли муравьиной кислоты (39,2 мг, 0,080 ммоль, 60,2% выход). ЖХ-МС m/z 489,3 $(M+H)^+$, 0,74 мин (время удерживания).

Пример 96

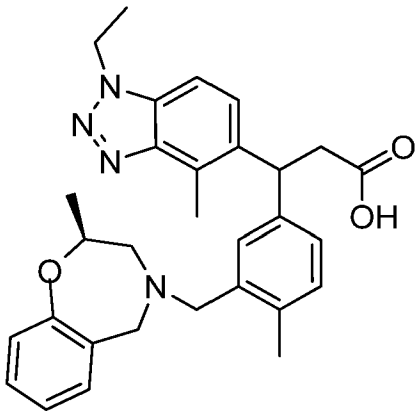
3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота



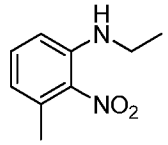
К раствору этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (90 мг, 0,233 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин (49,9 мг, 0,280 ммоль). Полученный раствор нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали. Смесь разбавляли метанолом (1,5 мл), затем добавляли NaOH (2 N) (46,6 мг, 1,166 ммоль). Полученный раствор нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляли при помощи AcOH (2 N) до pH~5, упаривали в вакууме, очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (78,7 мг, 0,158 ммоль, 67,5% выход). ЖХ-МС m/z 500,2 $(M+H)^+$, 0,72 мин (время удерживания).

Пример 97

3-(1-Этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((S)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

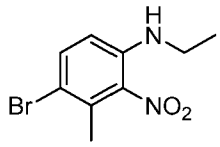


N-Этил-3-метил-2-нитроанилин



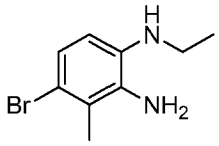
К раствору 2-фтор-6-метиланилина (8,5 г, 67,9 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (DCE) (150 мл) при температуре окружающей среды медленно добавляли m-CPBA (58,6 г, 272 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов. Добавляли DCM (500 мл). Смесь промывали 1N раствором NaOH (200 мл ×4). Объединенные органические слои сушили и концентрировали с получением неочищенного продукта (11,2 г, 72,2 ммоль). Смесь растворяли в этаноле (80 мл), медленно добавляли этанамин (80 мл, 911 ммоль) в атмосфере азота при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Добавляли воду (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=100:1) с получением 11,9 г (85%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z 181,2 $(M+H)^+$, 1,81(время удерживания).

4-Бром-N-этил-3-метил-2-нитроанилин



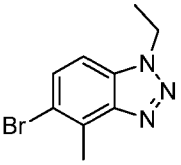
К раствору N-этил-3-метил-2-нитроанилина (11,9 г, 66,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (100 мл) добавляли раствор NBS (11,75 г, 66,0 ммоль) в 100 мл DMF по каплям. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Добавляли воду (800 мл). Твердое вещество фильтровали и сушили с получением 16 г (78%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z 2,02 $(M+H)^+$, 260,9 (время удерживания).

4-Бром-N1-этил-3-метилбензол-1,2-диамин



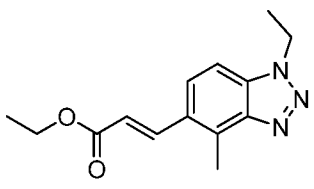
К 4-бром-N-этил-3-метил-2-нитроанилину (16 г, 61,8 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) добавляли цинк (12,11 г, 185 ммоль) небольшими порциями. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и твердое вещество промывали при помощи EtOAc (3×). Объединенный органический слой концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=10:1) с получением 4,0 г (16,96%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z 231,0 $(M+H)^+$, 1,51(время удерживания).

5-Бром-1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол



К H_2SO_4 (1,954 мл, 36,7 ммоль) в воде (30 мл) добавляли 4-бром-N1-этил-3-метилбензол-1,2-диамин (4 г, 10,48 ммоль). Затем добавляли по каплям раствор нитрита натрия (1,445 г, 20,95 ммоль) в воде (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 16 часов. Добавляли воду (200 мл). Твердое вещество фильтровали. Твердое вещество затем растворяли в 500 мл DCM, промывали водным раствором NaCl (2×50 мл). Органический слой сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 2,4 г (76%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z 242,0 $(M+H)^+$, 1,80 (время удерживания).

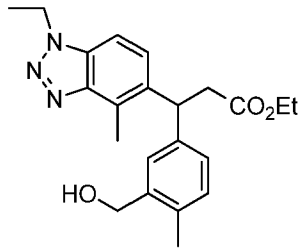
(E)-Этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат



К раствору 5-бром-1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола

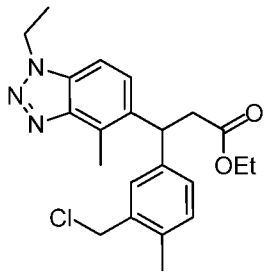
(2,4 г, 7,00 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (100 мл) добавляли три-о-толилфосфин (0,426 г, 1,399 ммоль), этилакрилат (1,401 г, 13,99 ммоль) и DIPEA (3,67 мл, 20,99 ммоль). Затем добавляли $Pd(OAc)_2$ (0,157 г, 0,700 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=4:1) с получением 1,75 г (87%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z 260,1 $(M+H)^+$, 1,75(время удерживания).

Этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат



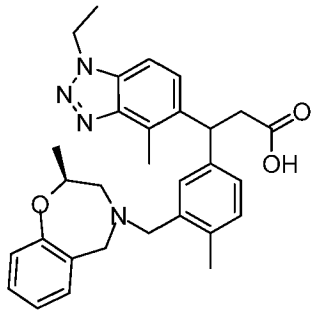
К раствору (E)-этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (1 г, 3,86 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (10 мл) добавляли (3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновую кислоту (1,280 г, 7,71 ммоль), триэтиламин (1,613 мл, 11,57 ммоль) и затем $[RhCl(cod)]_2$ (0,095 г, 0,193 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (1,3764 г, 3,61 ммоль, 94% выход). ЖХ-МС m/z 382 $(M+H)^+$, 0,96 (время удерживания).

Этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (880 мг, 2,307 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,337 мл, 4,61 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением продукта этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата. ЖХ-МС m/z 400,0 $(M+H)^+$, 1,16 мин (время удерживания).

3-(1-Этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((S)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

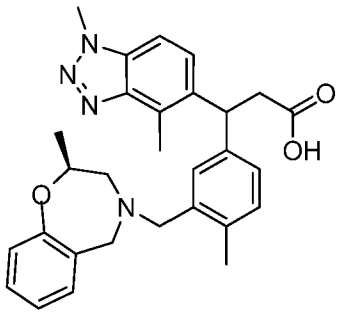


К раствору (S)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (30,6 мг, 0,188 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) и ацетонитриле (1 мл) добавляли DIEA (0,087 мл, 0,500 ммоль) и затем раствор этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (50 мг, 0,125 ммоль) в ацетонитриле (1 мл). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали. Смесь снова растворяли в метаноле (2 мл), добавляли NaOH (3,0 N) (0,333 мл, 1,000 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения

при 80°C в течение 20 мин. Смесь нейтрализовали при помощи HCl (2 N) до pH~6, упаривали в вакууме, очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, с получением желаемого продукта 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((S)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты, соли муравьиной кислоты (51,6 мг, 0,103 ммоль, 82% выход). ЖХ-МС m/z 499,5 $(M+H)^+$, 0,76 мин (время удерживания).

Пример 98

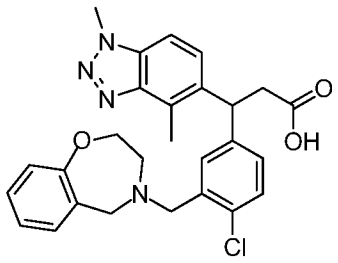
3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((S)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты



К раствору (S)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (31,7 мг, 0,194 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) и ацетонитриле (1 мл) добавляли DIEA (0,091 мл, 0,518 ммоль) и затем добавляли раствор этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (50 мг, 0,130 ммоль) в ацетонитриле (1 мл). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали. Смесь снова растворяли в метаноле (2 мл), добавляли NaOH (3,0 N) (0,346 мл, 1,037 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 20 мин, затем нейтрализовали при помощи HCl (2 N) до pH~6, упаривали в вакууме, очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, с получением продукта 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((S)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты, соли муравьиной кислоты (48,2 мг, 0,099 ммоль, 76% выход). ЖХ-МС m/z 485,4 $(M+H)^+$, 0,70 мин (время удерживания).

Пример 99

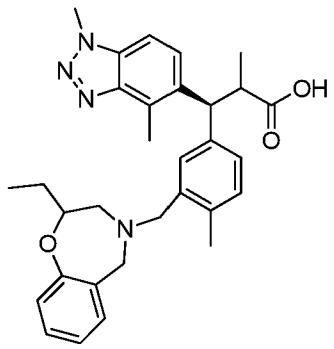
3-(4-Хлор-3-((2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты



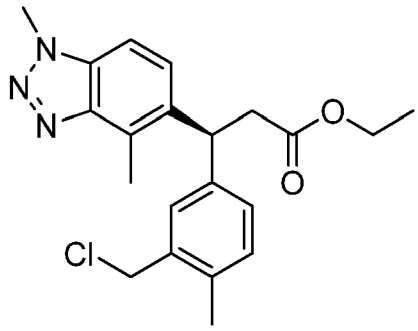
К раствору этил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (70 мг, 0,180 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,026 мл, 0,361 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Смесь разбавляли ацетонитрилом (1 мл), с последующим добавлением Et_3N (0,050 мл, 0,361 ммоль) и 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (32,3 мг, 0,217 ммоль). Полученную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток разбавляли метанолом (1,5 мл), с последующим добавлением NaOH (2N) (36,1 мг, 0,902 ммоль). Полученную суспензию нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляли при помощи AcOH (2 N) до pH~5, упаривали в вакууме, очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, с получением продукта 3-(4-хлор-3-((2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты, соли муравьиной кислоты (78,3 мг, 0,159 ммоль, 88% выход). ЖХ-МС m/z 500,2 $(M+H)^+$, 0,72 мин (время удерживания).

Пример 100

(3S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота

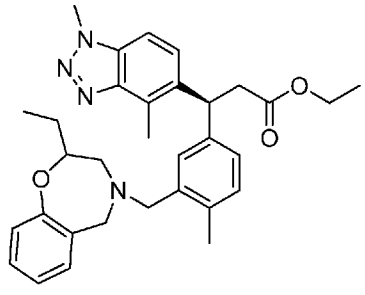


(S)-Этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



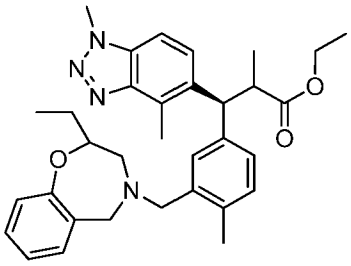
К раствору (S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (720 мг, 1,959 ммоль) в дихлорметане (DCM) (10 мл) добавляли тионилхлорид (0,172 мл, 2,351 ммоль) и одну каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (S)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (700 мг, 1,778 моль, 91% выход). ЖХ-МС m/z 386,1 $(M+H)^+$, 2,05 мин (время удерживания).

(3S)-Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат



К раствору (S)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (530 мг, 1,373 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли 2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин (219 мг, 1,236 ммоль) и карбонат калия (380 мг, 2,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили при помощи H_2O (15 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3×50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (500 мг, 0,665 ммоль, 48,4% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 527,3 $(M+H)^+$, 1,44 мин (время удерживания).

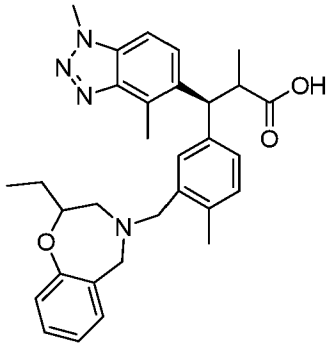
(3S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат



К раствору (3S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (200 мг, 0,380 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (5 мл) при -78°C добавляли (1,899 мл, 1,899 ммоль, 1,0M раствор в ТГФ). Винно-красный раствор перемешивали при -78°C (сухой лед/ацетон) в течение 45 мин и добавляли одной порцией MeI (0,119 мл, 1,899 ммоль). Винно-красный цвет изменялся до светло-желтого. Реакционную смесь перемешивали при -78°C еще в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (75 мл) и водой (25 мл). Водный слой экстрагировали снова при помощи EtOAc

(25 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (180 мг, 8,58 ммоль, 0,280 ммоль, 73,6% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 541,3 $(M+H)^+$, 1,51 мин (время удерживания).

(3S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота,

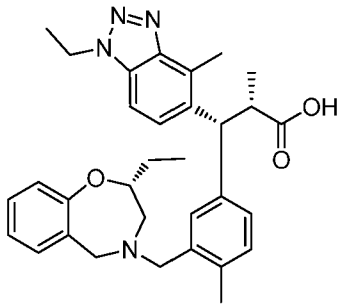


К раствору (3S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (25 мг, 0,046 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (ТГФ) (5 мл)/метанола (1 мл) добавляли LiOH (5,54 мг, 0,231 ммоль) в воде (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 часов. Затем органический растворитель выпаривали и остаток доводили до pH 5 при помощи HCl (3M, 1,5 мл). Твердое вещество фильтровали, промывали при помощи H_2O (10 мл) и Et_2O (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (3S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты (100 мг, 0,195 ммоль, 58,6% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 513,2 $(M+H)^+$, 1,56 мин (время удерживания).

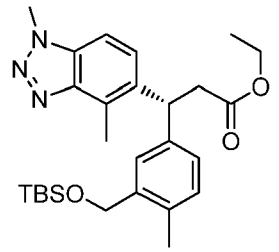
Пример 101

Аммоний (2S,3R)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-

дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропанат



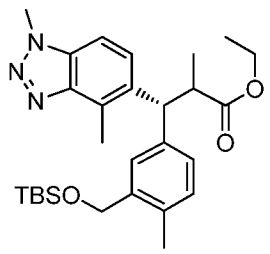
(R)-Этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат

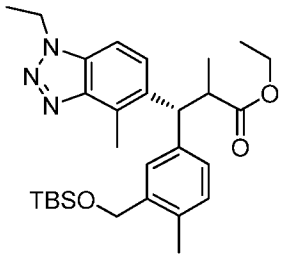


К раствору (R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (800 мг, 2,177 ммоль) в дихлорметане (DCM) (15 мл) при 0°C добавляли имидазол (296 мг, 4,35 ммоль), DMAP (13,30 мг, 0,109 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (492 мг, 3,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C - 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×8 мл) и насыщенным солевым раствором (2×8 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=95:5) с получением указанного в заголовке соединения (R)-этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (1 г, 2,076 ммоль, 95% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 482,2 $(M+H)^+$, 1,98 (время удерживания).

(3R)-Этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-

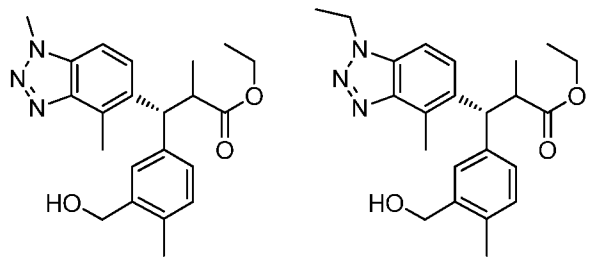
метилпропаноат и (3R)-этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноат





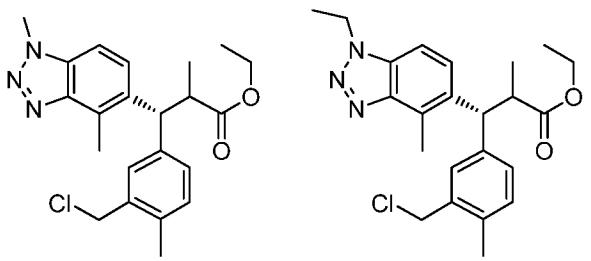
Раствор (R)-этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (1 г, 2,076 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (20 мл) добавляли к охлажденному на бане сухой лед/ацетон раствору LDA (4,15 мл, 4,15 ммоль, 1,0М раствор в ТГФ). Винно-красный раствор перемешивали при -78°C в течение 45 мин и добавляли одной порцией MeI (0,26 мл, 4,15 ммоль), и винно-красный цвет изменялся до светло-желтого. Реакционную смесь перемешивали при -78°C еще в течение 45 мин. Остаток разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (25 мл). Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (3×50 мл) и объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанных в заголовке соединений - смеси (3R)-этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноата и (3R)-этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноата (1,0 г, 1,009 ммоль, 48,6%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 496,3 $(M+H)^+$, 2,03 (время удерживания), 510,2 $(M+H)^+$, 2,06 (время удерживания).

(3R)-Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат



К раствору смеси (3R)-этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноата и (3R)-этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноата (980 мг, 1,977 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (20 мл) при 0°C добавляли TBAF (569 мг, 2,175 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органический слой промывали водой (30 мл) и насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанных в заголовке соединений - смеси (3R)-этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата и (3R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (800 мг, 0,965 ммоль, 48,8%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 382,1 $(M+H)^+$, 1,56 (время удерживания), 396,2 $(M+H)^+$, 1,60 (время удерживания).

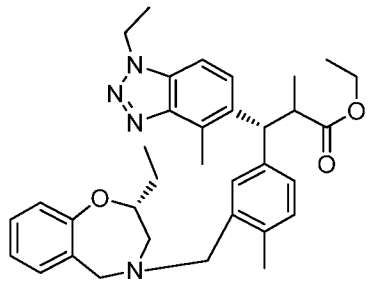
(3R)-Этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноат



К раствору смеси (3R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата и (3R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (800 мг, 2,097 ммоль) в дихлорметане (DCM) (10 мл) добавляли тионилхлорид (0,184 мл, 2,52 ммоль) и одну каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанных в заголовке соединений - смеси (3R)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноата и (3R)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноата (780 мг, 0,936 ммоль, 44,6%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 400,1 $(M+H)^+$, 2,03 (время удерживания), 414,2 $(M+H)^+$, 2,07 (время удерживания).

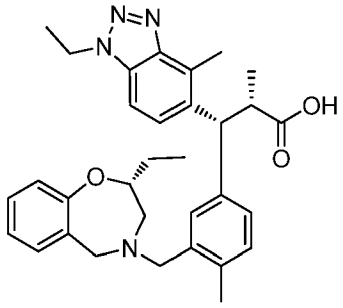
(3R)-Этил 3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноат



К раствору смеси (3R)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноата и (3R)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноата (780 мг, 1,950 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин (346 мг, 1,950 ммоль) и K_2CO_3 (539 мг, 3,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,05%TFA/H_2O:CH_3CN=5%~95%) с получением указанного в заголовке соединения (3R)-этил 3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-

метилпропаноата (300 мг, 0,514 ммоль, 26,3% выход). ЖХ-МС m/z 555,3 $(M+H)^+$, 1,51 (время удерживания).

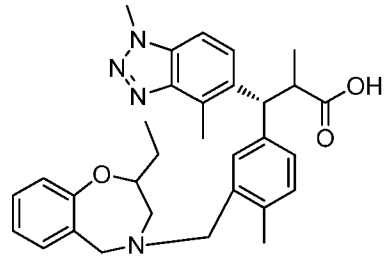
Аммоний (2S,3R)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропанат



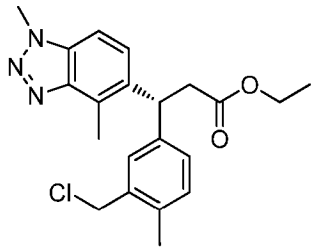
К раствору (3R)-этил 3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноата (300 мг, 0,541 ммоль) в метаноле (12 мл) добавляли LiOH (25,9 мг, 1,082 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 2 часов при 125°C при высоком поглощении. Затем органический растворитель удаляли. Остаток доводили до pH 6 при помощи 2M HCl (3 мл). Твердое вещество фильтровали, затем смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,05%NH_4HCO_3/H_2O:CH_3CN=5%-95%) с получением указанного в заголовке соединения аммоний (2R,3R)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Hбензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановой кислоты (39 мг, 0,074 ммоль, 13,69% выход) (ЖХ-МС m/z 527,3 (M+H)+, 1,67 (время удерживания)) и указанного в заголовке соединения аммоний (2S,3R)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановой кислоты (40 мг, 0,076 ммоль, 14,04% выход). ЖХ-МС m/z 527,3 $(M+H)^+$, 1,74 (время удерживания).

Пример 102

(3R)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота

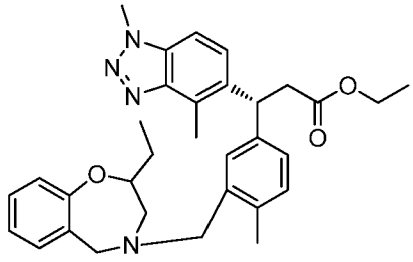


(R)-Этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору (R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (600 мг, 1,633 ммоль) в дихлорметане (DCM) (10 мл) добавляли тионилхлорид (0,143 мл, 1,959 ммоль) и одну каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (R)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (560 мг, 1,451 ммоль, 89%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 384,7 $(M-H)^+$, 2,03 (время удерживания).

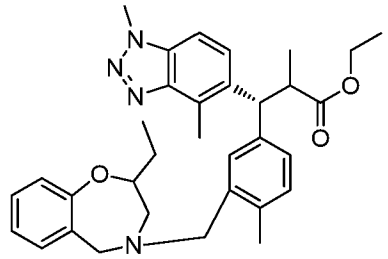
(3R)-Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат



К раствору (R)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (530 мг, 1,373

ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли 2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин (219 мг, 1,236 ммоль), карбонат калия (380 мг, 2,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили при помощи H_2O (15 мл), экстрагировали при помощи EtOAc (3×50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (480 мг, 0,838 ммоль, 61,0% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 527,3 $(M+H)^+$, 1,70 (время удерживания).

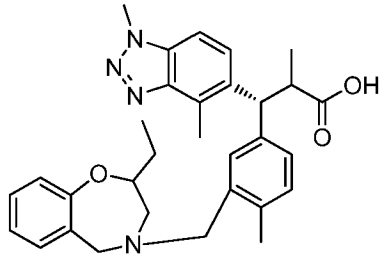
(3R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат



К раствору (3R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (200 мг, 0,380 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (5 мл) при -78°C добавляли диизопропиламид лития (1,899 мл, 1,899 ммоль, 1,0M раствор в ТГФ). Винно-красный раствор перемешивали при -78°C в течение 45 мин и добавляли одной порцией иодметан (270 мг, 1,899 ммоль), и винно-красный цвет изменялся до светло-желтого. Реакционную смесь перемешивали еще в течение 45 мин при -78°C. Остаток разбавляли EtOAc (75 мл) и водой (25 мл). Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (25 мл) и объединенный EtOAc слой промывали насыщенным раствором NaCl (25 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,05%TFA/H_2O:CH_3CN=5%~95%) с получением

указанного в заголовке соединения (3R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (150 мг, 0,250 ммоль, 65,7% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 541,3 $(M+H)^+$, 1,47 (время удерживания).

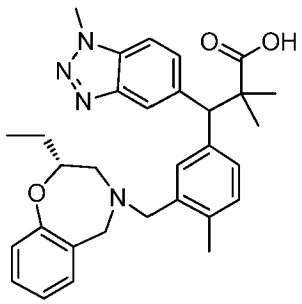
(3R)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота



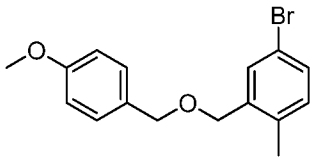
К раствору (3R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (150 мг, 0,277 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (5 мл)/метаноле (1 мл) добавляли LiOH (33,2 мг, 1,387 ммоль) в воде (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 часов. Затем органический растворитель удаляли. Остаток доводили до pH 5 при помощи HCl (3M, 1,0 мл). Добавляли воду (10 мл) и реакционную смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3×10 m). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3R)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты (70 мг, 0,131 ммоль, 47,3% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 513,2 $(M+H)^+$, 1,57 мин (время удерживания).

Пример 103

Аммоний 3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат

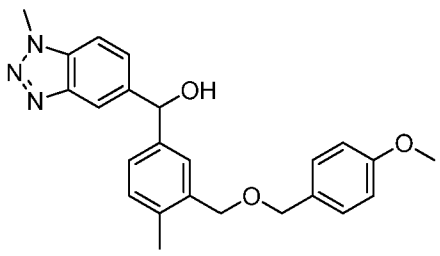


4-Бром-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1-метилбензол



К раствору (5-бром-2-метилфенил)метанола (20 г, 99 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (120 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (4,77 г, 119 ммоль) двумя порциями. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Затем добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (17,14 г, 109 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C - 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Органический слой промывали водой (2×200 мл) и насыщенным солевым раствором (2×200 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=4:1) с получением указанного в заголовке соединения 4-бром-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1-метилбензола (25 г, 70,0 ммоль, 70,4% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС m/z 321,7 $(M+H)^+$, 1,90 мин (время удерживания).

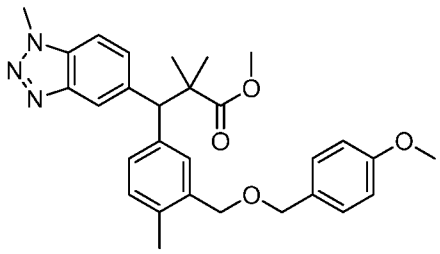
(3-(((4-Метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол



К раствору 4-бром-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1-метилбензола (642 мг, 1,998 ммоль) (322 мг, 1,998 ммоль) в

тетрагидрофуране (ТГФ) (50 мл) добавляли бутиллитий (0,879 мл, 2,198 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 часа в атмосфере N_2. Затем медленно добавляли 1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегид в ТГФ (10 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (2×10 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=75%) с получением указанного в заголовке соединения (3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (285 мг, 0,678 ммоль, 33,9% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС m/z 404,2 $(M+H)^+$, 1,87 мин (время удерживания).

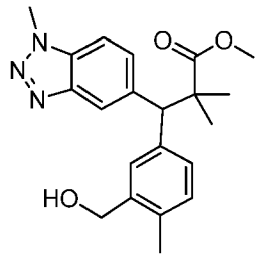
Метил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору (3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (285 мг, 0,706 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) медленно добавляли DBU (2,129 мкл, 0,014 ммоль) и 2,2,2-трихлорацетонитрил (122 мг, 0,848 ммоль) под защитой N_2. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Затем добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (308 мг, 1,766 ммоль), с последующим добавлением 1,1,1-трифтор-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (9,93 мг, 0,035 ммоль) под защитой N_2. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Добавляли воду

(20 мл) для гашения реакции. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (285 мг, 0,678 ммоль, 33 9%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 487,9 $(M+H)^+$, 1,83 (время удерживания).

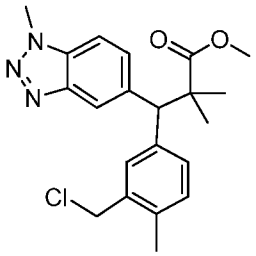
Метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору метил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (320 мг, 0,656 ммоль) в дихлорметане (DCM) (19 мл) и воде (1 мл) добавляли DDQ (149 мг, 0,656 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем перемешивали еще в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и объединенный органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2×10 мл) и насыщенным солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=75%) с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (110 мг, 0,296 ммоль, 45,2% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС m/z 367,9 $(M+H)^+$, 1,54 мин (время удерживания).

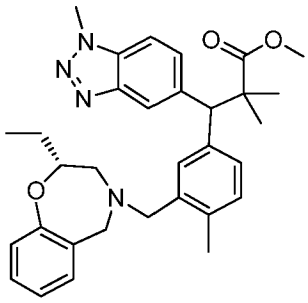
Метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-

метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (110 мг, 0,299 ммоль) в дихлорметане (DCM) (10,0 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,026 мл, 0,359 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0°C. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (110 мг, 0,279 ммоль, 93% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС m/z 385,8 (M+H)+, 1,75 мин (время удерживания).

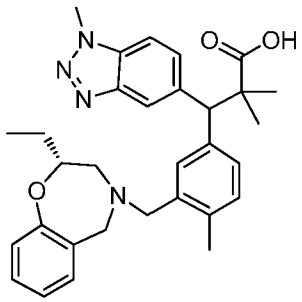
Метил 3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (50,5 мг, 0,285 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (15 мл) при 0°C в атмосфере N_2 осторожно добавляли NaH (12,54 мг, 0,314 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли раствор метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (110 мг, 0,285 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C - 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь

гасили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×8 мл) и насыщенным солевым раствором (2×8 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE:EA= 50%) с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (50 мг, 0,093 ммоль, 32,6% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС m/z 526,8 $(M+H)^+$, 1,41 мин (время удерживания).

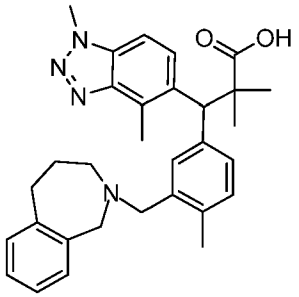
Аммоний 3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору метил 3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (50 мг, 0,095 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2,0 мл), этиленгликоле (3,0 мл) и воде (1,0 мл) добавляли гидроксид лития (6,82 мг, 0,285 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 3 часов. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли в воде (2 мл) и подкисляли до pH 5 при помощи 1 N HCl при охлаждении на ледяной бане, затем смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (CH_3CN/0,05%NH_3H_2O/H_2O=55%) с получением указанного в заголовке соединения аммоний 3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (15 мг, 0,029 ммоль, 30,5% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 513,2 $(M+H)^+$, 1,32 мин (время удерживания).

Пример 104

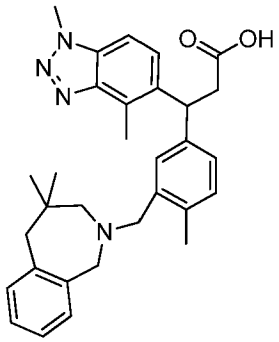
3-(3-((4,5-Дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота



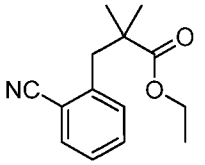
К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (70 мг, 0,184 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл) добавляли тионилхлорид (0,027 мл, 0,367 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали и снова растворяли в ацетонитриле (2 мл), добавляли 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин (36,7 мг, 0,249 ммоль) и DIEA (0,095 мл, 0,543 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 1 часа при 120°C. Реакционную смесь концентрировали и остаток снова растворяли в MeOH (2 мл). Добавляли 2 M LiOH (0,551 мл, 1,101 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 3 часов при 120°C. Смесь подкисляли при помощи 6N HCl и добавляли 0,5 мл DMSO. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (53,1 мг, 0,107 ммоль, 58,3% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 497,6 $(M+H)^+$, 0,79 мин (время удерживания).

Пример 105

Аммоний 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4,4-диметил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат

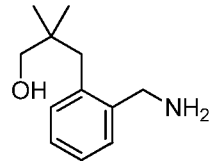


Этил 3-(2-цианофенил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору этилизобутирата (1,185 г, 10,20 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (20 мл) при -78°C добавляли LDA (7,65 мл, 15,30 ммоль). Смесь перемешивали в течение 45 мин, после этого медленно добавляли раствор 2-(бромметил)бензонитрила (2 г, 10,20 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) и перемешивали в течение 1 часа при -78°C. Смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали при помощи DCM (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 6,92 ммоль, 67,8% выход). ЖХ-МС m/z 232,23 $(M+H)^+$, 3,72 мин (время удерживания).

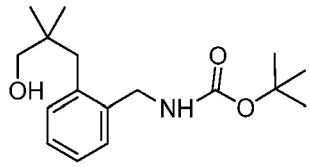
3-(2-(Аминометил)фенил)-2,2-диметилпропан-1-ол



К раствору этил 3-(2-цианофенил)-2,2-диметилпропаноат (1,6 г, 6,92 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (20 мл) при -78°C добавляли LAH (20,75 мл, 20,75 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C и затем давали нагреться до 25°C в

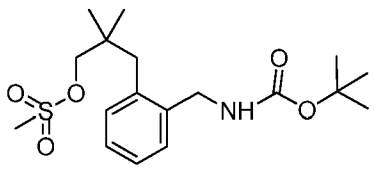
течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na_2SO_4, твердое вещество фильтровали и промывали этилацетатом (40 мл). Органический слой отделяли от фильтрата и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 4,48 ммоль, 64,7% выход). ЖХ-МС m/z 194,00 $(M+H)^+$, 2,19 мин (время удерживания).

трет-Бутил 2-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)бензилкарбамат



К раствору 3-(2-(аминометил)фенил)-2,2-диметилпропан-1-ола (500 мг, 2,59 ммоль) в дихлорметане (DCM) (10 мл) добавляли Boc_2O (0,601 мл, 2,59 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали при помощи DCM (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 1,362 ммоль, 52,6% выход). ЖХ-МС m/z 294,23 $(M+H)^+$, 2,29мин (время удерживания).

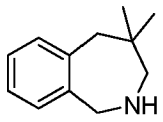
3-(2-(((трет-Бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,2-диметилпропилметансульфонат



К раствору трет-бутил 2-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)бензилкарбамата (400 мг, 1,363 ммоль) в дихлорметане (DCM) (10 мл) добавляли TEA (0,475 мл, 3,41 ммоль) и затем охлаждали до 0°C. Добавляли мезилхлорид (0,212 мл, 2,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре

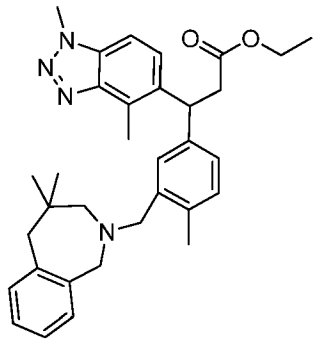
окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали при помощи DCM (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 0,996 ммоль, 73,1% выход). ЖХ-МС m/z 372,44$(M+H)^+$, 2,45 мин (время удерживания).

4,4-Диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин



К раствору 3-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,2-диметилпропилметансульфоната (400 мг, 1,077 ммоль) в изопропаноле (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1052 мг, 3,23 ммоль) и иодид меди(I) (20,51 мг, 0,108 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 3 часов при 90°C. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,353 ммоль, 32,7% выход) ЖХ-МС m/z 176,13$(M+H)^+$, 1,27 мин (время удерживания).

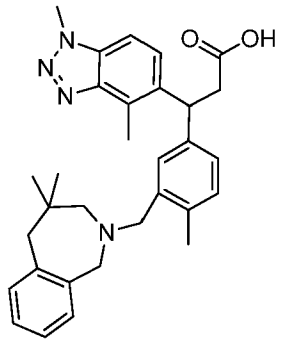
Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4,4-диметил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат



К раствору этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (150 мг, 0,389 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли 4,4-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин (90 мг, 0,513 ммоль) и DIPEA (0,170

мл, 0,972 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 30 мин при 65°C. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали при помощи DCM (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 0,192 ммоль, 83,82% выход) ЖХ-МС m/z 525,0 $(M+H)^+$, 5,736 мин (время удерживания).

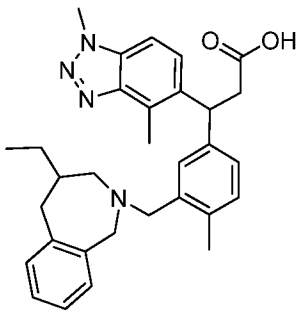
Аммоний 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4,4-диметил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат



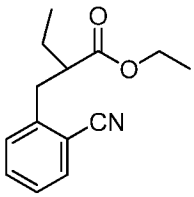
К раствору этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4,4-диметил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (120 мг, 0,229 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли NaOH (0,286 мл, 0,572 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N раствором HCl (6 мл) до pH 2. Полученную суспензию фильтровали, сушили и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,080 ммоль, 35,0% выход) ЖХ-МС m/z 497,40 $(M+H)^+$, 1,75 мин (время удерживания).

Пример 106

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4-этил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота

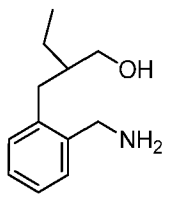


Этил 2-(2-цианобензил)бутаноат



К раствору этилбутирата (0,681 мл, 5,10 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) при -78°C медленно добавляли диизопропиламид лития (2М в ТГФ) (3,83 мл, 7,65 ммоль). Через 30 мин медленно добавляли раствор 2-(бромметил)бензонитрил (1 г, 5,10 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 2,360 ммоль, 46,3% выход) в виде бесцветной жидкости. ЖХ/МС m/z: 232,17 $(M+H)^+$, 3,716 мин (время удерживания)

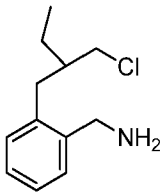
2-(2-(Аминометил)бензил)бутан-1-ол



К раствору этил 2-(2-цианобензил)бутаноата (600 мг, 2,59 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) при температуре окружающей среды медленно добавляли LAH (7,78 мл, 7,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили раствором хлорида аммония и экстрагировали при

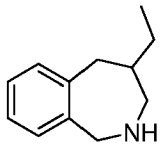
помощи EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 2,069 ммоль, 80% выход). ЖХ/МС m/z: 194 $(M+H)^+$, 3,036 мин (время удерживания)

(2-(2-(Хлорметил)бутил)фенил)метанамин



К раствору 2-(2-(аминометил)бензил)бутан-1-ола (400 мг, 2,069 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (DCE) (10 мл) при 5°C медленно добавляли дихлорид серы (0,302 мл, 4,14 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 15 часов. Смесь концентрировали и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали при помощи DCM (2×25 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 1,417 ммоль, 68,5% выход). ЖХ/МС m/z: 212 $(M+H)^+$, 1,94 мин (время удерживания)

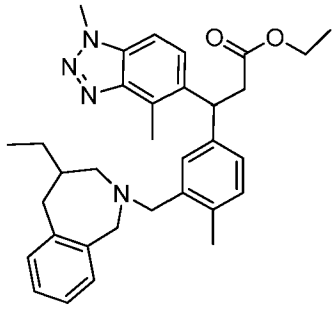
4-Этил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин



К раствору (2-(2-(хлорметил)бутил)фенил)метанамина (300 мг, 1,417 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли DIPEA (1,237 мл, 7,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь концентрировали и экстрагировали при помощи DCM (2×50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 1,027 ммоль, 72,5% выход). ЖХ/МС

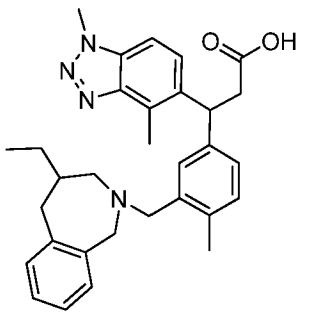
m/z:176,22 $(M+H)^+$, 1,33 мин (время удерживания)

Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4-этил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат



К раствору 4-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепина (150 мг, 0,856 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0,149 мл, 0,856 ммоль) и этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (132 мг, 0,342 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,191 ммоль, 22,27% выход) в виде смолы. ЖХ/МС m/z: 524,32$(M+H)^+$, 2,017 мин (время удерживания)

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4-этил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота

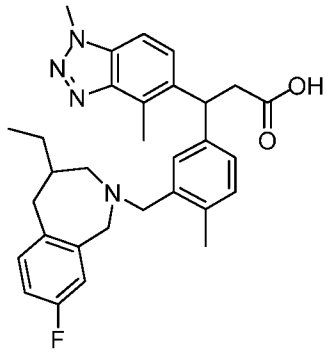


К раствору этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4-этил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (100 мг, 0,191 ммоль) в этаноле (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли 2 M NaOH в воде

(0,191 мл, 0,381 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N раствором HCl до pH 1. Смесь экстрагировали при помощи DCM (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, 0,084 ммоль, 44,1% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ/МС: m/z: 497,36 $(M+H)^+$,1,800 мин (время удерживания)

Соединения в Таблице 13 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения 3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4-этил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

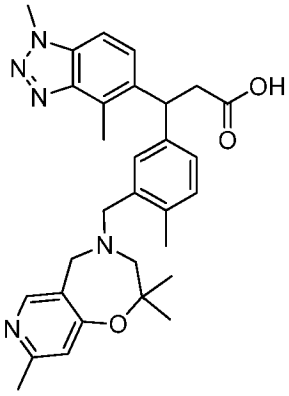
Таблица 13

Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
Пример 107		3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4-этил-8-фтор-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота	515,43	1,852

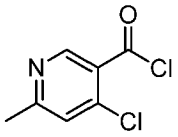
Пример 108

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-

3-((2,2,8-триметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

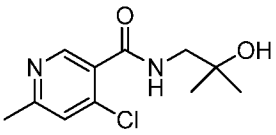


4-хлор-6-метилникотиноилхлорид



4-гидрокси-6-метилникотиновую кислоту (5 г, 32,7 ммоль) в фосфорилтрихлориде (30,4 мл, 327 ммоль) кипятили с обратным холодильником при 106°C в течение 3 часов. Раствор охлаждали и избыток фосфорилтрихлорида удаляли в вакууме на роторном испарителе. Неочищенный продукт подвергали азеотропной сушке с толуолом (3×25 мл) и сушили в условиях высокого вакуума, с получением указанного в заголовке соединения (6 г, 31,6 ммоль, 97% выход), которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ/МС: m/z 189,8, 191,8 $(M+H)^+$, 0,89 мин (время удерживания).

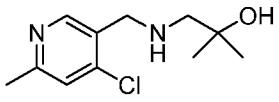
4-хлор-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6-метилникотинамид



Гидроксид натрия (52,3 мл, 105 ммоль) добавляли по каплям к раствору 4-хлор-6-метилникотиноилхлорида (6,21 г, 32,7 ммоль) и 1-амино-2-метилпропан-2-ола (4,37 г, 49,1 ммоль) в дихлорметане (DCM) (54,5 мл) при 0°C и давали нагреться до температуры окружающей среды при интенсивном перемешивании. Реакция завершалась через 3 часа. DCM и водный NaOH слои разделяли и

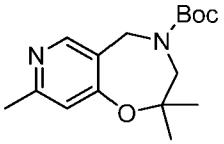
водную NaOH фракцию экстрагировали при помощи DCM (3×50 мл). Объединенные органические фракции сушили (сульфат натрия) и растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали флэш-хроматографией (combiflash 20-100% гексан/EtOAc:EtOH(3:1)) с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, 7,83 ммоль, 23,94% выход для 2 стадий). ЖХ/МС: m/z 242,9, 244,9 $(M+H)^+$, 0,5 мин (время удерживания).

1-(((4-хлор-6-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-2-метилпропан-2-ол



Боран-диметилсульфид (6,18 мл, 12,36 ммоль) добавляли к раствору 4-хлор-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6-метилникотинамида (500 мг, 2,060 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (41,203 мл) и нагревали при кипячении с обратным холодильником. Реакция завершалась через 5 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и добавляли по каплям метанол (MeOH) (20 мл). Растворитель затем удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (471 мг, 2,059 ммоль, 100% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС: m/z 228,9 $(M+H)^+$, 0,49 мин (время удерживания).

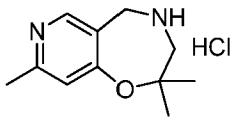
Трет-бутил 2,2,8-триметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилат



1-(((4-хлор-6-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-2-метилпропан-2-ол (0,471 г, 2,06 ммоль) и трет-бутоксид калия (0,462 г, 4,12 ммоль) в диметилсульфоксиде (DMSO) (13,73 мл) нагревали до 80°C в микроволновом реакторе Biotage (высокая интенсивность) в течение 1 часа. Добавляли твердый бикарбонат натрия и суспензию фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенное вещество снова растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ) (6,87 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (0,417 г, 4,12 ммоль), с

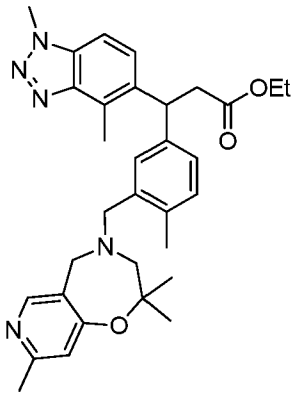
последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (1,349 г, 6,18 ммоль). Раствору давали нагреться до температуры окружающей среды, и реакция завершалась через 12 часов. Растворитель удаляли в вакууме и продукт очищали флэш-хроматографией на устройстве Combiflash (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,068 ммоль, 3,32% выход). ЖХ/МС: m/z 293,0 $(M+H)^+$, 0,70 мин (время удерживания).

2,2,8-триметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорид



трет-Бутил 2,2,8-триметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилат (20 мг, 0,068 ммоль) в хлористом водороде (4 М в диоксане) (1026 мкл, 4,10 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Растворитель удаляли под потоком азота при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (15,65 мг, 0,068 ммоль, 100% выход). ЖХ/МС: m/z 193,0 $(M+H)^+$, 0,28 мин (время удерживания).

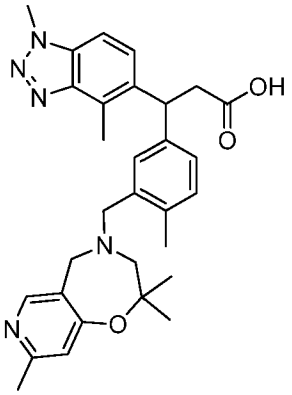
Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,8-триметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропаноат



Этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (18,98 мг, 0,049 ммоль), 2,2,8-триметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорид (15 мг, 0,066 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (17,18 мкл, 0,098 ммоль) в ацетонитриле (293 мкл) нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в

течение 1 часа при 120°C. Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения (35,5 мг, 0,066 ммоль, 100% выход). ЖХ/МС: m/z 542,3 $(M+H)^+$, 0,94 мин (время удерживания).

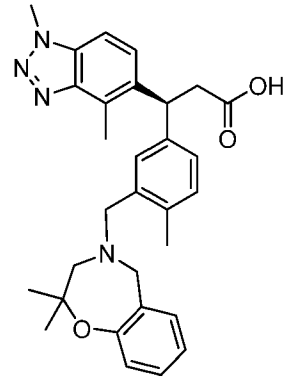
3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,8-триметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты



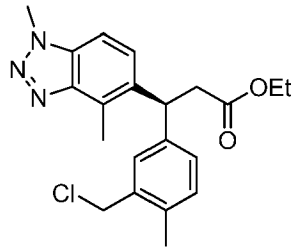
Гидроксид натрия (0,270 мл, 0,539 ммоль) добавляли к раствору этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,8-триметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропаноата (27 мг, 0,049 ммоль) в метаноле (0,408 мл) при температуре окружающей среды и перемешивали в течение 18 часов. Добавляли DMSO (3 мл) и метанол удаляли в вакууме. Раствор подкисляли 1N раствором HCl и водную фракцию удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 0,034 ммоль, 69,3% выход). ЖХ/МС: m/z 514,4 $(M+H)^+$, 0,75 мин (время удерживания).

Пример 109

(S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

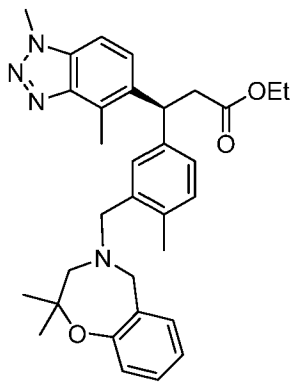


(S)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



Тионилхлорид (0,397 мл, 5,44 ммоль) добавляли к раствору (S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (1 г, 2,72 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5,44 мл) при температуре окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. Растворитель концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,050 г, 2,72 ммоль, 100% выход) ЖХ/МС: m/z 386,1 $(M+H)^+$, 1,16 мин (время удерживания).

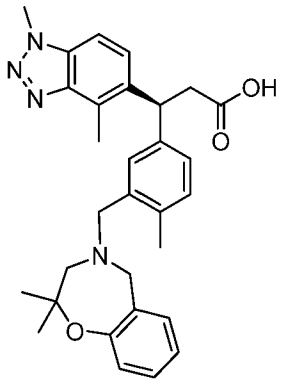
(S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат



(S)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (150 мг, 0,389 ммоль), 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (166 мг, 0,777 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,204 мл, 1,166 ммоль) в ацетонитриле (2,718 мл) нагревали в микроволновом реакторе Biotage с большой мощностью в течение 60 минут при 120°C. Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения (204,7 мг, 0,389 ммоль, 100% выход). ЖХ/МС: m/z 527,4 $(M+H)^+$, 0,97 мин (время удерживания).

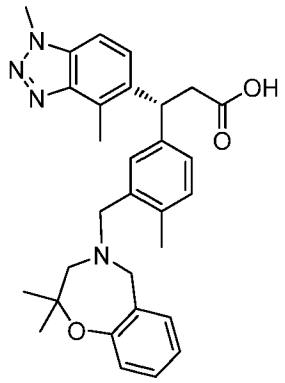
(S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты



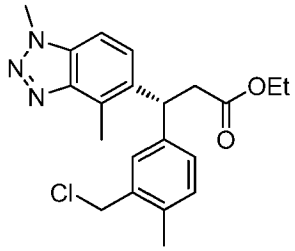
Гидроксид натрия (2,140 мл, 4,28 ммоль) добавляли к раствору (S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (205 мг,,389 ммоль) в метаноле (3,242 мл) при температуре окружающей среды и перемешивали в течение 18 часов. Раствор подкисляли при помощи 1 N HCl и концентрировали. Раствор подкисляли 1N раствором HCl и водную фракцию удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (140,2 мг, 0,257 ммоль, 66,2% выход). ЖХ/МС: m/z 499,5 $(M+H)^+$, 0,74 мин (время удерживания).

Пример 110

(R)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

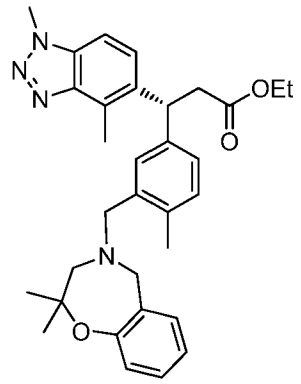


(R)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



Тионилхлорид (0,397 мл, 5,44 ммоль) добавляли к раствору (R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (1 г, 2,72 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5,44 мл) при температуре окружающей среды и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,050 г, 2,72 ммоль, 100% выход. ЖХ/МС: m/z 386,1 $(M+H)^+$, 1,15 мин (время удерживания).

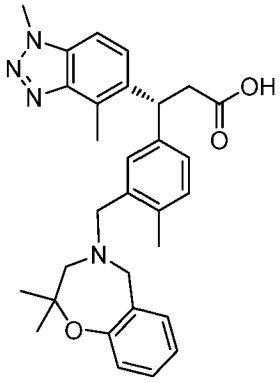
(R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат



(R)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (150 мг, 0,389 ммоль),

2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (166 мг, 0,777 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,204 мл, 1,166 ммоль) в ацетонитриле (2,72 мл) нагревали в микроволновом реакторе Biotage с большой мощностью в течение 1 часа при 120°C. Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения (204,7 мг, 0,389 ммоль, 100% выход). ЖХ/МС: m/z 527,4 $(M+H)^+$, 0,95 мин (время удерживания).

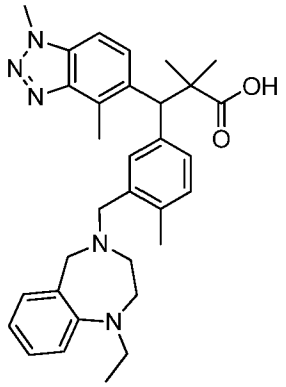
(R)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты



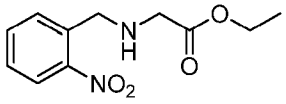
Гидроксид натрия (2,140 мл, 4,28 ммоль) добавляли к раствору (R)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (205 мг,,389 ммоль) в метаноле (3,242 мл) при температуре окружающей среды и перемешивали в течение 18 часов. Раствор подкисляли 1N раствором HCl и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (153,89 мг, 0,283 ммоль, 72,6% выход). ЖХ/МС: m/z 499,5 $(M+H)^+$, 0,76 мин (время удерживания).

Пример 111

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1-этил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты

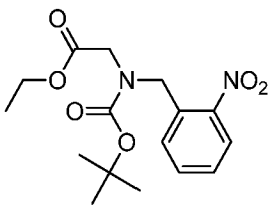


Этил 2-((2-нитробензил)амино)ацетат



К 1-(бромметил)-2-нитробензолу (20 г, 93 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (200 мл) медленно добавляли этил 2-аминоацетат, гидрохлорид (19,38 г, 139 ммоль) и DIPEA (48,5 мл, 278 ммоль) в атмосфере азота при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 6 часов, после этого добавляли 500 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-((2-нитробензил)амино)ацетата (16 г, 67,2 ммоль, 72,5% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 239,1 $(M+H)^+$, 1,20 мин (время удерживания).

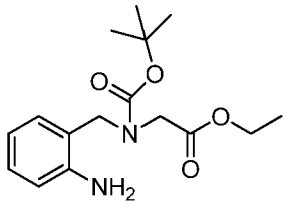
Этил 2-((трет-бутоксикарбонил)(2-нитробензил)амино)ацетат



К этил 2-((2-нитробензил)амино)ацетату (16 г, 67,2 ммоль) в дихлорметане (DCM) (200 мл) медленно добавляли Boc_2O (23,39 мл, 101 ммоль), DMAP (0,410 г, 3,36 ммоль) и TEA (18,72 мл, 134 ммоль) в атмосфере азота при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Растворитель выпаривали и

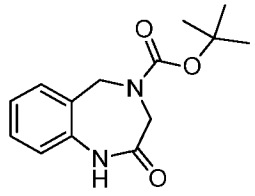
неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-((трет-бутоксикарбонил)(2-нитробензил)амино)ацетата (16 г, 46,8 ммоль, 69,7% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 361,1 $(M+Na)^+$, 2,06 мин (время удерживания).

Этил 2-((2-аминобензил)(трет-бутоксикарбонил)амино)ацетат



Раствор этил 2-((трет-бутоксикарбонил)(2-нитробензил)амино)ацетата (16 г, 47,3 ммоль) в метаноле (500 мл) дегазировали в течение 10 мин аргоном, добавляли Pd/C (5 г, 4,70 ммоль). Затем смесь перемешивали в течение 22 часов под баллоном H_2. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения этил 2-((2-аминобензил)(трет-бутоксикарбонил)амино)ацетата (14 г, 45,4 ммоль, 96% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 309,1 $(M+H)^+$, 1,87 мин (время удерживания).

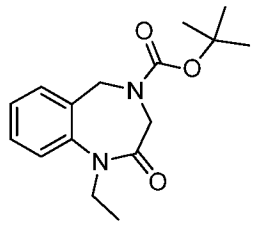
Трет-бутил 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-4(5H)-карбоксилат



К этил 2-((2-аминобензил)(трет-бутоксикарбонил)амино)ацетату (14 г, 45,4 ммоль) в толуоле (700 мл) медленно добавляли HOBt (5,56 г, 36,3 ммоль) в атмосфере азота при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Растворитель выпаривали и неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=4:1) с получением указанного в

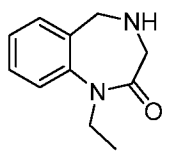
заголовке соединения трет-бутил 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-4(5H)-карбоксилата (8,6 г, 31,8 ммоль, 70,1% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 207,1 $(M+H-t\text{-}tutyl)^+$ 1,74 мин (время удерживания).

трет-Бутил 1-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-4(5H)-карбоксилат



К трет-бутил 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-4(5H)-карбоксилату (8,6 г, 32,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (200 мл) медленно добавляли NaH (2,229 г, 55,7 ммоль) в атмосфере азота при 25°C. После перемешивания при 25°C в течение 30 мин добавляли раствор иодэтана (7,67 г, 49,2 ммоль) в 1 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, затдобавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил 1-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-4(5H)-карбоксилата (9 г, 31,0 ммоль, 95% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 309,1 $(M+23)^+$, 1,91 мин (время удерживания).

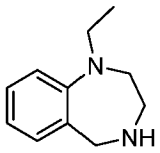
1-Этил-4,5-дигидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-2(3H)-он



К трет-бутил 1-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-4(5H)-карбоксилату (9 г, 31,0 ммоль) в дихлорметане (DCM) (150 мл) медленно добавляли TFA (50 мл, 649 ммоль) в атмосфере азота при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Растворитель выпаривали. Добавляли

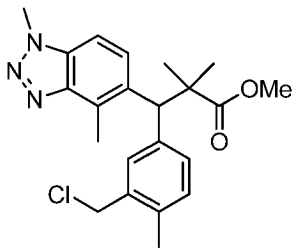
100 мл 20% Na_2CO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 1-этил-4,5-дигидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-2(3H)-она (4,2 г, 22,08 ммоль, 71,2% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 191,1 $(M+H)^+$, 1,06 мин (время удерживания).

1-Этил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин



К 1-этил-4,5-дигидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-2(3H)-ону (4,2 г, 22,08 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (50 мл) медленно добавляли $LiAlH_4$ (1,006 г, 26,5 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и перемешивали при 60°C в течение 6 часов. Смесь охлаждали до 0°C, добавляли воду (1 мл) и 1 мл 10% NaOH, с последующим добавлением 3 мл воды. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат:триэтиламин=1:4:0,05) с получением указанного в заголовке соединения 1-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]диазепина (1,6 г, 8,17 ммоль, 37,0% выход) в виде масла. ЖХ-МС: m/z 177,2 $(M+H)^+$, 1,51 мин (время удерживания).

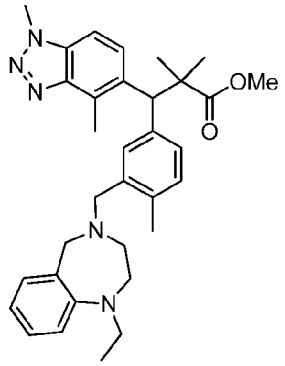
Метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



Тионилхлорид (0,727 мл, 9,96 ммоль) добавляли к раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (1,9 г, 4,98 ммоль) в дихлорметане (DCM) (9,96 мл) при температуре окружающей

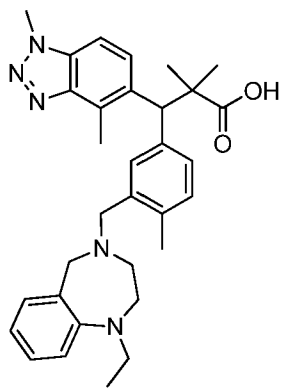
среды и перемешивали в течение 1 часа. Раствор концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,99 г, 4,98 ммоль, 100% выход). ЖХ/МС: m/z 400,1 $(M+H)^+$, 1,16 мин (время удерживания).

Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1-этил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат



Метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (60 мг, 0,150 ммоль), 1-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин (34,4 мг, 0,195 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,081 мл, 0,466 ммоль) в ацетонитриле (0,670 мл) нагревали в микроволновом реакторе Biotage с большой мощностью в течение 1 часа при 120°C. Растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (81 мг, 0,150 ммоль, 100% выход). ЖХ/МС: m/z 540,3 $(M+H)^+$, 1,01 мин (время удерживания).

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1-этил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты

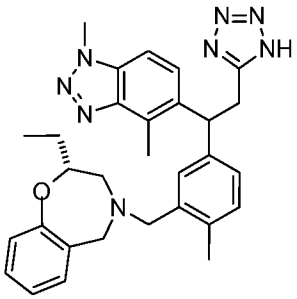


Гидроксид лития (2,66 мг, 0,111 ммоль) добавляли к раствору

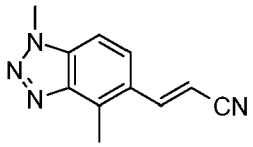
метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1-этил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (60 мг, 0,111 ммоль) в воде (285 мкл) и метаноле (570 мкл) и нагревали в микроволновом реакторе Biotage с большой мощностью при 130°C в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% муравьиной кислоты) с получением желтого твердого вещества (40 мг, 0,070 ммоль, 62,9% выход). ЖХ/МС: m/z 526,5 $(M+H)^+$, 0,79 мин (время удерживания).

Пример 112

(2R)-4-(5-(1-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-2-метилбензил)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин, соль муравьиной кислоты



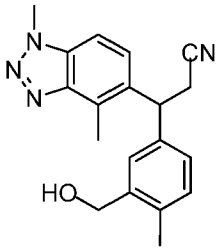
(E)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилонитрил



К раствору 5-бром-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (1,00 г, 4,42 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (11 мл) в 20-мл микроволновом реакционном сосуде добавляли акрилонитрил (1,747 мл, 26,5 ммоль), три-о-толилфосфин (0,404 г, 1,327 ммоль) и DIEA (3,09 мл, 17,69 ммоль). Раствор продували азотом в течение 3 мин и затем добавляли ацетат палладия(II) (0,149 г, 0,664 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество ацетата палладия(II) (0,149 г, 0,664 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь фильтровали через Целит и

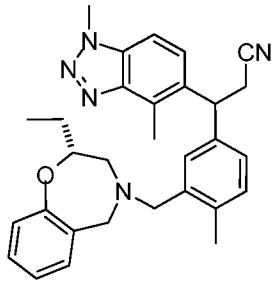
промывали при помощи EtOAc. Фильтрат промывали водой (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили при помощи $MgSO_4$ и растворители концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-10% EtOAc/DCM, и снова очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-40% EtOAc/гексан, с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси цис и транс изомеров. (0,583 г, 66% выход) ЖХ-МС m/z 199 $(M+H)^+$, 0,67 мин (время удерживания).

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаннитрил



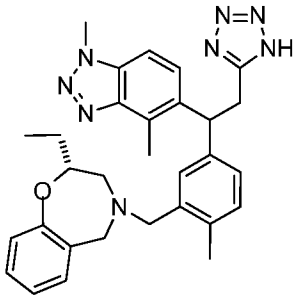
К раствору (E)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилонитрила (0,583 г, 2,94 ммоль) и (3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновой кислоты (0,586 г, 3,53 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) и воде (15 мл) добавляли триэтиламин (0,615 мл, 4,41 ммоль) и хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) димер (0,145 г, 0,294 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 3,5 часов. Реакционную смесь охлаждали и растворители концентрировали. Остаток разбавляли водой и экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой (2×) и водные слои обратно экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным солевым раствором и сушили при помощи $MgSO_4$ и растворитель концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-30% EtOAc/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,62 г, 65% выход) ЖХ-МС m/z 320,0 $(M+H)^+$, 0,74 мин (время удерживания).

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаннитрил



К раствору 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаннитрила (0,275 г, 0,858 ммоль) в дихлорметане (DCM) (8 мл) добавляли тионилхлорид (0,125 мл, 1,717 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали и остаток суспендировали в ацетонитриле (8,00 мл). К суспензии добавляли DIEA (0,450 мл, 2,58 ммоль) и (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (0,202 г, 0,944 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Растворители концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-40% EtOAc/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,087 г, 18% выход) ЖХ-МС m/z 480 $(M+H)^+$, 0,88 мин (время удерживания).

(2R)-4-(5-(1-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-2-метилбензил)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин, соль муравьиной кислоты

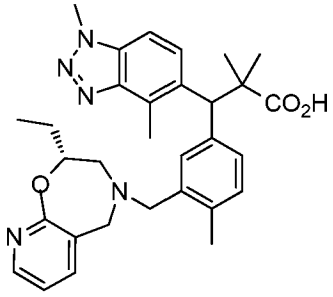


Смесь 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаннитрила (0,087 г, 0,181 ммоль), TMS-N_3 (0,072 мл, 0,544 ммоль) и TBAF (0,253 г, 0,907 ммоль) нагревали в 20-мл сосуде при 85°C в течение 1 часа, после этого добавляли дополнительное количество TMS-N_3 (0,072 мл, 0,544 ммоль) и

нагревали при 85°C в течение 18,5 часов. Затем добавляли дополнительное количество TMS-N_3 (0,072 мл, 0,544 ммоль), и продолжали нагревание в течение 18 часов. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в нейтральных условиях и затем в кислотных условиях, с получением указанного в заголовке соединения. (0,025 г, 24% выход) ЖХ-МС m/z 523 $(M+H)^+$, 0,71 мин (время удерживания).

Пример 113

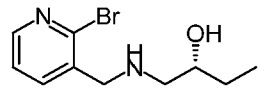
3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота



(2-Бромпиридин-3-ил)метанамин

К раствору 2-бром-3-(бромметил)пиридин гидрохлорида (1,81 г, 6,30 ммоль) в этаноле (4 мл) добавляли гидроксид аммония (50 мл, 1284 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (12×, 600 мл в целом). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором и сушили при помощи $MgSO_4$. Растворитель концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-5% MeOH/DCM, с получением указанного в заголовке соединения. (0,750 г, 63% выход) ЖХ-МС m/z 187 $(M+H)^+$, 0,10 мин (время удерживания).

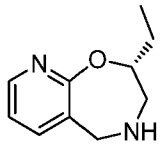
(R)-1-(((2-бромпиридин-3-ил)метил)амино)бутан-2-ол



Раствор (2-бромпиридин-3-ил)метанамина (1,27 г, 6,79 ммоль)

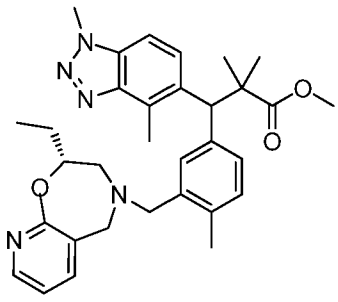
и (R)-2-этилоксирана (0,490 г, 6,79 ммоль) в этаноле (10 мл) в 20-мл микроволновом реакционном сосуде нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 2 часов. Растворитель концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-50-90% (3:1 EtOAc:этанол)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,934 г, 53% выход) ЖХ-МС m/z 542 $(M+H)^+$, 0,83 мин (время удерживания).

(R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин



К раствору (R)-1-(((2-бромпиридин-3-ил)метил)амино)бутан-2-ола (1,365 г, 5,27 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (20 мл) добавляли трет-бутоксид калия (1,773 г, 15,80 ммоль) и нагревали до 80°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и промывали при помощи DMF. Растворитель концентрировали в вакууме и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-5% MeOH/DCM, с получением указанного в заголовке соединения. (0,890 г, 95% выход) ЖХ-МС m/z 179 (M+H)+, 0,23 мин (время удерживания).

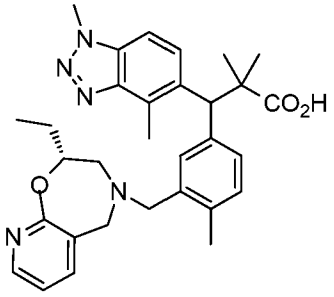
Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (0,075 г, 0,197 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл) добавляли тионилхлорид (0,042 мл, 0,575 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Растворители концентрировали. Остаток, (R)-2-этил-2,3,4,5-

тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин (0,035 г, 0,197 ммоль) и DIEA (0,137 мл, 0,786 ммоль) растворяли в ацетонитриле (4 мл) в 10-мл микроволновом реакционном сосуде и нагревали до 120°C в течение 30 мин. Растворитель концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-60% (3:1 EtOAc:Этанол)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,075 г, 64% выход) ЖХ-МС m/z 542 $(M+H)^+$, 0,83 мин (время удерживания).

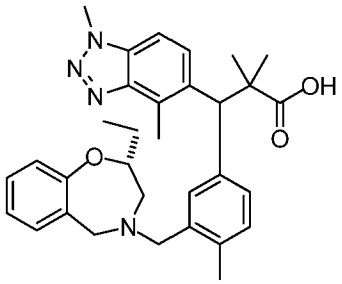
3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота



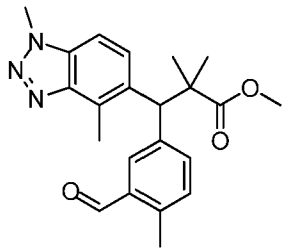
К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (75 мг, 0,138 ммоль), растворенного в тетрагидрофуране (ТГФ) (2 мл), воде (1 мл) и метаноле (0,5 мл), в 10-мл микроволновом реакционном сосуде добавляли гидроксид лития (16,58 мг, 0,692 ммоль) и нагревали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 8 часов. Растворитель концентрировали и остаток подкисляли муравьиной кислотой. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях с получением указанного в заголовке соединения. (0,037 г, 50% выход) ЖХ-МС m/z 528 $(M+H)^+$, 0,72 мин (время удерживания).

Пример 114

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, литиевая соль

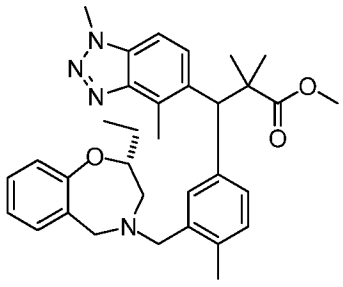


Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-формил-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (75 мг, 0,197 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (100 мг, 0,236 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-100% EtOAc/гексан, с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 75% выход) в виде белого пенистого вещества. ЖХ-МС m/z 380 (M+H)+, 1,01 мин (время удерживания).

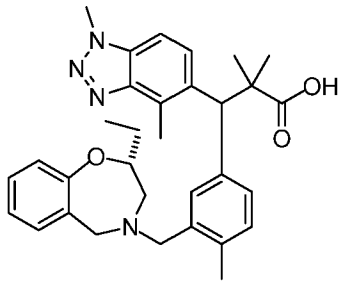
Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-формил-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (70 мг, 0,184 ммоль) в дихлорметане (DCM) (3 мл) добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (59,1 мг,

0,277 ммоль) в атмосфере аргона. Два реагента перемешивали вместе в течение 1,5 часа и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (78 мг, 0,369 ммоль) в виде твердого вещества одной порцией. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и гасили водой (5 мл), разбавляли при помощи CH_2Cl_2 (15 мл) и слои разделяли. Органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-100% EtOAc/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,040 г, 36% выход) ЖХ-МС m/z 541 (M+H)+, 0,90 мин (время удерживания).

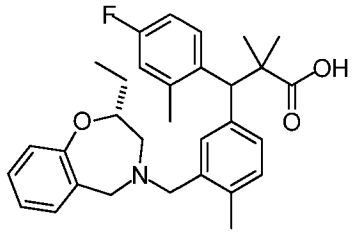
3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, литиевая соль



К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (80 мг, 0,148 ммоль) в воде (2,000 мл) и метаноле (2,000 мл) добавляли гидроксид лития (3,54 мг, 0,148 ммоль) в 5-мл микроволновом сосуде. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин с получением гомогенного раствора и затем нагревали в условиях микроволнового облучения в течение 90 мин при 125°C. Реакционную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в нейтральных условиях с получением указанного в заголовке соединения. (0,028 г, 36% выход) ЖХ-МС m/z 527 (M+H)+, 0,86 мин (время удерживания).

Пример 115

3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты

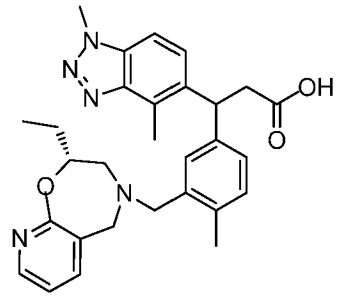


К раствору метил 3-(4-фтор-2-метилфенил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (110 мг, 0,319 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5 мл) добавляли тионилхлорид (0,047 мл, 0,639 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель затем удаляли путем выпаривания и остаток снова растворяли в N,N-диметилформамиде (DMF) (5 мл). К этому раствору добавляли DIEA (0,223 мл, 1,278 ммоль) и (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (102 мг, 0,479 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение 18 часов. К реакционной смеси добавляли LiOH (38,2 мг, 1,597 ммоль) и воде (5,00 мл) и нагревали до 60°C в течение 18 часов. Реакция не развивалась, поэтому образец нагревали в микроволновом реакторе Biotage при 120°C в течение 3 часов. Реакционную смесь подкисляли муравьиной кислотой и концентрировали. Образец очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях с получением преимущественно метил 3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата. Этот сложный эфир снова растворяли в воде (5,00 мл) и N,N-диметилформамиде (DMF) (5 мл) и снова обрабатывали при помощи LiOH (38,2 мг, 1,595 ммоль) в таких же условиях микроволнового облучения, как указано выше. Остаток концентрировали и снова растворяли в минимальном уоличестве DMSO и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях с получением 3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты, соли муравьиной кислоты (45 мг, 0,083 ммоль, 26,0% выход) в виде красно-коричневого масла. ЖХ-МС m/z 490 (M+H)+, 0,99 мин (время

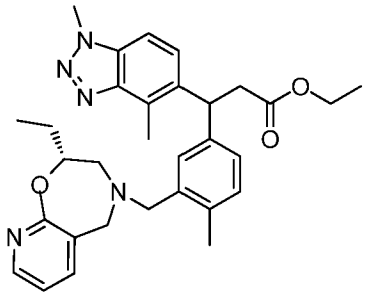
удерживания).

Пример 116

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

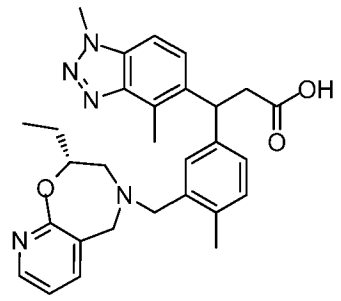


Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат



К раствору этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)фенил)пропаноата (100 мг, 0,272 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли тионилхлорид (65 мг, 0,544 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Растворитель концентрировали и остаток снова растворяли в ацетонитриле (4 мл) и добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин (58 мг, 0,327 ммоль) и DIEA (141 мг, 1,089 ммоль) и нагревали в микроволновом реакторе при 120°C. Растворитель концентрировали и остаток очищали через флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-50-70% (3:1 EtOAc:Этанол)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 10% выход). ЖХ-МС m/z 528 (M+H)+, 0,82 мин (время удерживания).

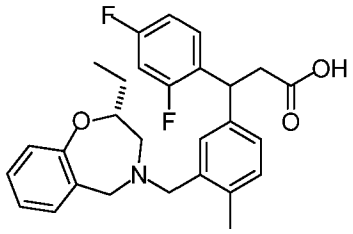
3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты



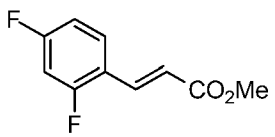
К раствору этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (15 мг, 0,028 ммоль) в ТГФ (2 мл)/воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (3 мг, 0,125 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Реакционную смесь затем нагревали при 50°C в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество гидроксида лития (3 мг, 0,125 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 6 часов и затем в течение 18 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь затем подкисляли муравьиной кислотой и растворители концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях с получением указанного в заголовке соединения. (0,006 г, 42% выход) ЖХ-МС m/z 500 (M+H)+, 0,69 мин (время удерживания).

Пример 117

3-(2,4-Дифторфенил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты



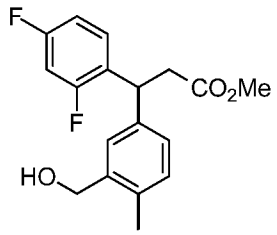
(E)-Метил 3-(2,4-дифторфенил)акрилат



К триметилфосфоноацетату (1,425 мл, 8,80 ммоль) в

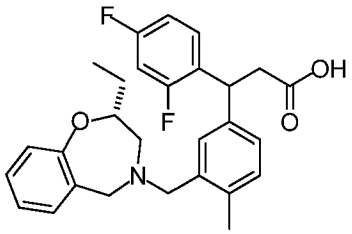
тетрагидрофуране (ТГФ) (30 мл) добавляли KOtBu (0,987 г, 8,80 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли 2,4-дифторбензальдегид (0,875 мл, 8 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 160 мин. К реакционной смеси добавляли снова триметилфосфоноацетат (0,648 мл, 4,00 ммоль), затем KOtBu (0,449 г, 4,00 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли H_2O (20 мл), экстрагировали при помощи EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,5710 г, 7,93 ммоль, 99% выход). ЖХ/МС: m/z: 199,1 $(M-17)^+$, 0,94 мин (время удерживания)

Метил 3-(2,4-дифторфенил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат



(E)-метил 3-(2,4-дифторфенил)акрилат (396 мг, 2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (3 мл) обрабатывали (3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновой кислотой (664 мг, 4,00 ммоль), триэтиламином (1,115 мл, 8,00 ммоль) и $[RhCl(cod)]_2$ (49,3 мг, 0,100 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 19 часов. Реакционную смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3×15 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (522,3 мг, 1,631 ммоль, 82% выход). ЖХ/МС: m/z: 303,1 $(M-17)^+$, 0,98 мин (время удерживания)

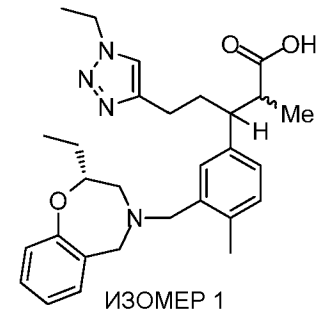
3-(2,4-Дифторфенил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты



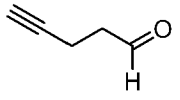
К раствору метил 3-(2,4-дифторфенил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (110 мг, 0,223 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5 мл) добавляли тионилхлорид (0,033 мл, 0,446 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Растворитель затем удаляли путем выпаривания и остаток снова растворяли в N,N-диметилформамиде (DMF) (5 мл). К этому раствору добавляли DIEA (0,156 мл, 0,893 ммоль) и (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (71,6 мг, 0,335 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение 18 часов. После этого к реакционной смеси добавляли LiOH (26,7 мг, 1,116 ммоль) и воду (5,00 мл) и нагревали до 60°C в течение 18 часов. Реакционную смесь подкисляли муравьиной кислотой и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях с получением указанного в заголовке соединения. (34,7 мг, 31,9% выход) ЖХ-МС m/z 466 (M+H)+, 0,96 мин (время удерживания) в виде коричневого масла.

Пример 118

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановая кислота ИЗОМЕР 1

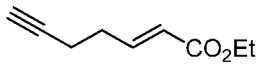


Пент-4-иналь



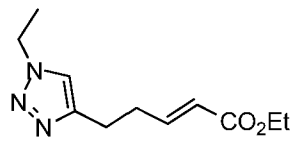
DMSO (5,58 г, 71,4 ммоль) добавляли по каплям к раствору оксалилхлорида (4,53 г, 35,7 ммоль) в дихлорметане (DCM) (80 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли по каплям пент-4-ин-1-ол (2,0 г, 23,8 ммоль) в DCM (20 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли Et_3N (10,84 г, 107,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще в течение 15 мин, затем реакционную смесь нагревали до 0°C и гасили водой. Водный слой экстрагировали при помощи DCM. Объединенную органическую фазу промывали водой, насыщенным солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Органический слой концентрировали с получением 0,6 г (31%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 2,54 (тд, J=7,03, 2,51 Гц, 2 H); 2,68-2,76 (м, 2 H); 4,72 (с, 1 H); 9,83 (с, 1 H).

(E)-Этил гепт-2-ен-6-иноат



NaH (1,056 г, 26,4 ммоль) добавляли небольшими порциями к раствору этил 2-(диэтоксифосфорил)ацетата (3,03 мл, 14,4 ммоль) в DCM (15 мл). Смесь перемешивали при 23°C в течение 5 мин, медленно добавляли неочищенный пент-4-иналь (0,985 г, ~1 мл, 12 ммоль) в DCM (10 мл) и смесь перемешивали при 23°C в течение 30 мин. Добавляли NH_4Cl (насыщенный водный раствор) и раствор экстрагировали при помощи DCM. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,32 г, 72%). ЖХ-МС m/z 153,0 $(M+H)^+$, 0,82 (время удерживания).

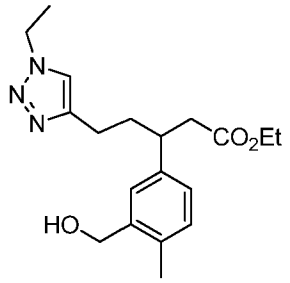
(E)-этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноат



NaN_3 (0,085 г, 1,31 ммоль), CuI (0,25 мг, 1,31 мкмоль) и иодэтан (0,090 мл, 1,31 ммоль) добавляли к раствору (E)-этил гепт-2-ен-6-иноата (0,2 г, 1,31 ммоль) в воде (5 мл), смесь

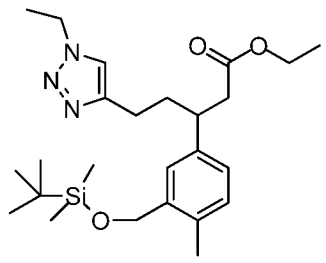
перемешивали при 70°C в течение 14 часов. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 34%). ЖХ-МС m/z 224,1 $(M+H)^+$, 0,65 (время удерживания).

Этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пентаноат



(3-(Гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновую кислоту (0,11 г, 0,67 ммоль), Et_3N (0,094 мл, 0,67 ммоль) и $[RhCl(cod)]_2$ (11 мг, 0,022 ммоль) добавляли к раствору (E)-этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноата (0,1 г, 0,45 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 140°C (высокое поглощение) в течение 4 часов. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (64 мг, 41%) этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пентаноата и 50 мг выделенного (E)-этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноата. ЖХ-МС m/z 346,2 $(M+H)^+$, 0,81 (время удерживания).

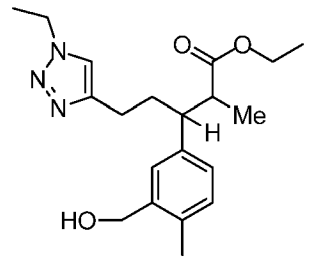
Этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат



К раствору этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пентаноата (4,2 г, 7,78 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (30 мл) при 4°C добавляли имидазол (2,483 г, 36,5 ммоль), с последующим добавлением трет-

бутилдиметилхлорсилана (3,21 г, 21,30 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 часов, медленно нагревая при этом от 4°C до 23°C. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали при помощи DCM. Объединенные органические слои промывали водой, затем концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (3,07 г, 6,68 ммоль, 86% выход). ЖХ/МС m/z 460,2 $[M+H]^+$, 1,45 мин (время удерживания).

Этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноат, основной диастереомер

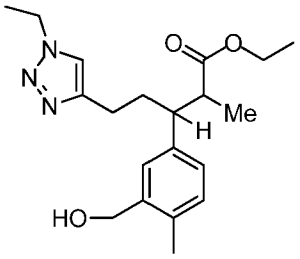


основной диастереомер

Диизопропиламин (0,341 мл, 2,393 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (18 мл) охлаждали до -78°C и затем добавляли 2М н-бутиллитий (1,03 мл, 2,060 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин. Добавляли по каплям этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат (1,0 г, 2,175 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (18 мл) (T < -70°C) и полученную смесь поддерживали при -70°C в течение 45 мин и затем добавляли иодметан (2,72 мл, 43,5 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до 23°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и этилацетатом (EtOAc) (3×75 мл). Объединенные EtOAc слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в ТГФ (16 мл) и добавляли 1 М TBAF в ТГФ (4 мл, 4,00 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (200 мл) и промывали водой (75 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением желтого масла в виде диастереомерной смеси

монометиловых спиртов и выделенных исходных веществ. Неочищенный продукт растворяли в ацетонитриле (4 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения, преимущественно в виде основного диастереомера этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата, в виде масла. Это соединение снова подвергали обращенно-фазовой хроматографии с получением чистого основного диастереомера (96 мг). ЖХ-МС m/z=360,3 $(M+H)^+$ 0,87 (время удерживания).

Энантиомер A (первый элюируемый из СКФХ), Этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноат

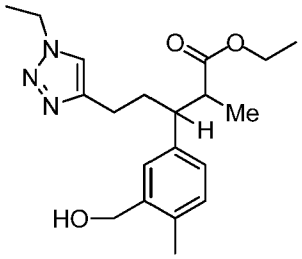


энантиомер A

Объединенные образцы основного диастереомера из описанного выше разделения и 4 реакций метилирования, которые подвергали одинаковым условиям и диастереомерным разделениям одного и того же субстрата, объединяли с получением 550 мг основного диастереомера этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата. Осуществляли разделение на чистые энантиомеры хиральной СКФХ (Chiralpak IC, 20×150, 5мкм и со-растворитель 25% IPA, общая скорость потока: 50 г/мин, обратное давление: 100 бар). Первый элюируемый энантиомер собирали и сушили. Высушенные соединения переносили в предварительно взвешанный 20-мл сосуд с IPA и сушили в потоке N_2 при 45°C, с получением: Энантиомера A (первый элюируемый из СКФХ), этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата (141 мг). ЖХ-МС m/z=360,2 $(M+H^+)$ 0,86 (время удерживания). СКФХ λ=220 (нм), 2,61 (время удерживания).

Энантиомер B (второй элюируемый из СКФХ), этил 5-(1-этил-

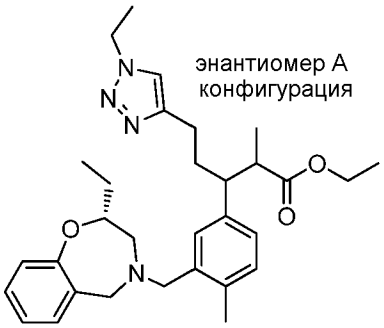
1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноат



энантиомер B

Энантиомер B (второй элюируемый из СКФХ), этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноат (136 мг). ЖХ-МС m/z=360,2 0,86 (время удерживания). СКФХ λ=220 (нм), 3,04(время удерживания)

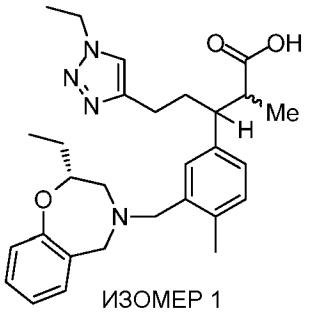
Этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноат энантиомер A конфигурация)



К раствору этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата (141 мг, 0,392 ммоль) Энантиомера A (первый элюируемый из СКФХ) в дихлорметане (DCM) (4 мл) добавляли тионилхлорид (0,100 мл, 1,373 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 23°C в течение 1 часа. DCM удаляли в вакууме и добавляли N,N-диметилформамид (DMF) (4,00 мл). Добавляли (R)-2-Этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (126 мг, 0,588 ммоль) и DIEA (0,274 мл, 1,569 ммоль) и смесь нагревали до 75°C в течение 1,5 часа, реакционную смесь охлаждали до 23°C. Реакционную смесь частично концентрировали в вакууме и остаточный раствор разбавляли при помощи EtOAc (75 мл) и ~0,5M водного раствора NaOH (25 мл), встряхивали и разделяли. Водную

фазу экстрагировали снова при помощи EtOAc (25 мл) и объединенную EtOAc фазу промывали водой (25 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили (Na_2SO_4) фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в ацетонитриле (~9,5 мл), фильтровали и затем очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата (225 мг, 0,434 ммоль, 111% выход) в виде светло-зеленого масла. ЖХ-МС m/z=519,3 $(M+H)^+$, 0,95 (время удерживания).

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановая кислота ИЗОМЕР 1



ИЗОМЕР 1

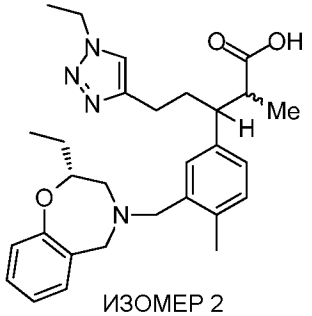
Этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноат (225 мг, 0,434 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ) (4. мл) и добавляли гидроксид лития (208 мг, 8,68 ммоль), растворенный в воде (4,00 мл), и затем добавляли метанол (2 мл). Полученную смесь нагревали в микроволновом реакторе высокой мощности при 100°C в течение 30 мин. Охлаждали до 23°C, разбавляли водой и ацетонитрилом с получением прозрачного раствора. ЖХ/МС анализ показал желаемый продукт, но только ~2/3 конверсию на основании УФ 214. Обработку осуществляли в течение 90 мин при 110°C. Конверсия составила 100%. Летучее вещество частично удаляли в вакууме и оставшийся водно-щелочной раствор разбавляли водой (~ 10 мл) и промывали EtOAc (10 мл) и гексаном (10 мл). Водную фазу объединяли с TFA (~ 0,5 мл), разбавляли до общего объема 15 мл, фильтровали и

затем очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановой кислоты (186 мг, 0,379 ммоль, 87% выход). Диастереоизомеры разделяли хиральной СКФХ (Chiralpak AD, 20×250, 5 мкм 20% сорастворителя: 20% IPA, общая скорость потока: 50 г/мин, обратное давление: 100 бар), с получением первого элюируемого изомера 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановой кислоты, ИЗОМЕР 1 (97 мг). ЖХ-МС m/z=491,4 (MH^+), 0,82 (время удерживания). СКФХ λ=220 (нм), 3,99 (время удерживания). Площадь %=100%

Пример 119

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановая кислота, ИЗОМЕР 2

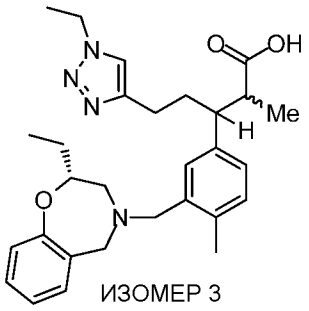
Второй элюируемый изомер из описанного выше СКФХ разделения представлял собой 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановую кислоту, ИЗОМЕР 2 (10 мг). ЖХ/МС m/z=491,4 (MH^+), 0,82 (время удерживания). СКФХ λ=220 (нм), 5,58 (время удерживания).



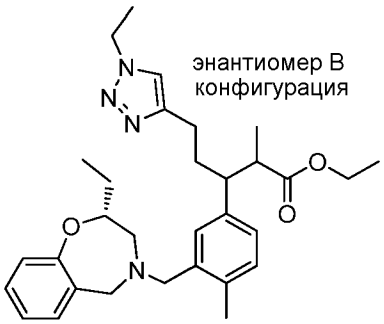
ИЗОМЕР 2

Пример 120

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановая кислота, ИЗОМЕР 3



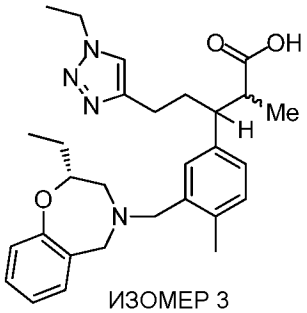
Этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноат энантиомер B конфигурация)



К раствору этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата (136 мг, 0,378 ммоль) энантиомера B (второй элюируемый из СКФХ), полученного, как описано для этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата, в дихлорметане (DCM) (4 мл) добавляли тионилхлорид (0,097 мл, 1,324 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 23°C в течение 2,5 часов и реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (DMF) (4,00 мл), к смеси добавляли DIEA (0,264 мл, 1,513 ммоль) и (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (121 мг, 0,568 ммоль) и смесь нагревали до 75°C в течение 1 часа. Реакционную смесь частично концентрировали в вакууме и остаточный раствор разбавляли при помощи EtOAc (75 мл) и ~0,5M водного раствора NaOH (25 мл), встряхивали и разделяли. Водную фазу экстрагировали снова при помощи EtOAc (25 мл) и объединенную EtOAc фазу промывали водой (25 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили (Na_2SO_4) фильтровали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в

заголовке соединения (158 мг, 0,305 ммоль, 81% выход). ЖХ-МС m/z=519,4 ($M+H^+$), 0,94 (время удерживания).

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановая кислота, ИЗОМЕР 3



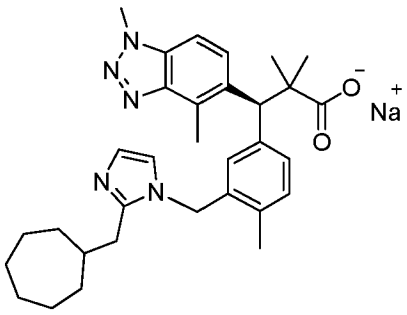
ИЗОМЕР 3

Этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноат (158 мг, 0,305 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ) (4,0 мл) и добавляли LiOH (146 мг, 6,09 ммоль), растворенный в воде (4,0 мл) и метаноле (2,0 мл), и полученную смесь нагревали в микроволновом реакторе высокой мощности при 100°C в течение 30 мин. Охлаждали, каплю разбавляли водой и ацетонитрилом с получением прозрачного раствора. ЖХ/МС анализ показал желаемый продукт, но только ~2/3 конверсию на основании УФ - 214. Снова осуществляли обработку в течение 1 часа при 110°C. Летучее вещество частично удаляли в вакууме и оставшийся водно-щелочной раствор разбавляли водой (10 мл) и промывали EtOAc (10 мл) и гексаном (10 мл). Водную фазу объединяли с TFA (~0,5 мл), разбавляли до общего объема 15 мл, фильтровали через 0,45 мм acrodisc и вводили 4 порциями в систему ВЭЖХ Gilson (Sunfire C18, 5 мкм 30×250 мм), элюируя при 30 мл/мин с линейным градиентом от 10% CH3CN/H2O (0,1% TFA) до 90% CH3CN/H2O (0,1% TFA) в течение 10 мин, с получением 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановой кислоты (63 мг, 0,128 ммоль, 42,2% выход). Изомеры разделяли хиральной СКФХ (Chiralpak AD, 20×250, 5мкм 20% сорастворитель: 20% IPA, общая скорость потока: 50г/мин,

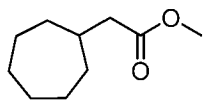
Обратное давление: 100 бар), с получением первого элюируемого изомера 5-(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановой кислоты ИЗОМЕР 3 (28 мг). ЖХ-МС m/z=491,4 ($M+H^+$), 0,82 (время удерживания).СКФХ λ=220 (нм), 5,17 (время удерживания)

Пример 121

(S)-3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат, натриевая соль

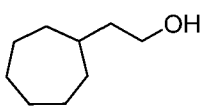


Метил 2-циклогептилацетат



К раствору 2-циклогептилуксусной кислоты (4,76 г, 30,5 ммоль) в метаноле (50 мл) медленно добавляли серную кислоту (2,99 г, 30,5 ммоль). Затем смесь перемешивали при 70°С в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь добавляли к 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), промывали насыщенным солевым раствором, концентрировали, с получением указанного в заголовке соединения метил 2-циклогептилацетата (5,18 г, 28,3 ммоль, 92,9% выход). ЖХ/МС m/z 171,2 $(M+H)^+$, 1,82 мин (время удерживания)

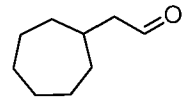
2-Циклогептилэтанол



К раствору метил 2-циклогептилацетата (4,33 г, 25,4 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (20 мл) медленно добавляли литийалюминийгидрид (1,931 г, 50,9 ммоль) в атмосфере азота при

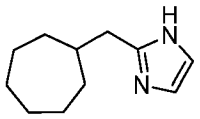
0°C и перемешивали в течение 1 часа. Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Затем добавляли 30 мл HCl (3 M), экстрагировали при помощи EtOAc (3×30 мл), промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали, с получением указанного в заголовке соединения 2-циклогептилэтанола (3,28 г, 20,75 ммоль, 82% выход) в виде белого масла. ^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ=4,26 (т, J=4,9 Гц, 1H), 3,41 (кв., J=5,9 Гц, 2H), 1,73-1,29 (м, 13H), 1,22-1,08 (м, 2H)

2-Циклогептилацетальдегид



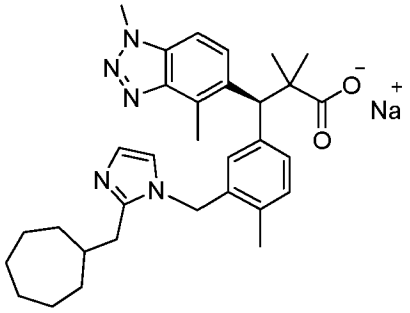
К раствору 2-циклогептилэтанола (3,28 г, 23,06 ммоль) в дихлорметане (DCM) (50 мл) добавляли PCC (7,46 г, 34,65 ммоль) и силикагель (15 г). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Затем смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (EtOAC:Гексан=1:5) с получением указанного в заголовке соединения 2-циклогептилацетальдегида (1,30 г, 8,81 ммоль, 38,2% выход) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ=9,74 (с, 1 H), 2,32-1,28 (м, 15H).

2-(Циклогептилметил)-1H-имидазол



К раствору 2-циклогептилацетальдегида (1,2 г, 8,56 ммоль) в метаноле (36 мл) и воде (36 мл) добавляли оксальдегид (0,993 г, 17,12 ммоль) и гидрат аммиака (2,189 г, 62,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, затем смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 2-(циклогептилметил)-1H-имидазола (680 мг, 3,43 ммоль, 40,1% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 179,2 $(M+H)^+$, 1,22 мин (время удерживания)

(S)-3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат, натриевая соль

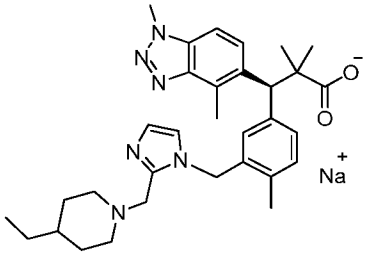
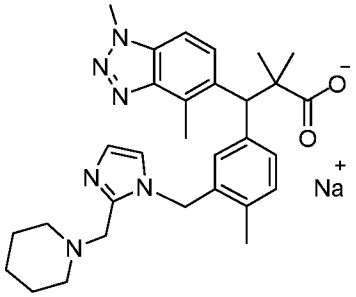


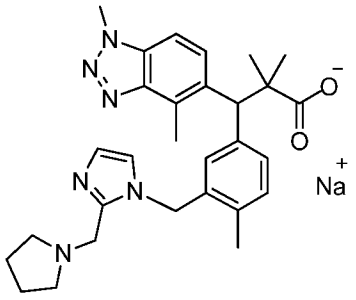
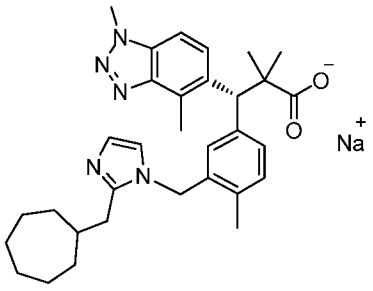
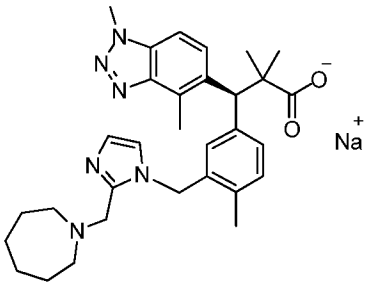
К раствору 2-(циклогептилметил)-1H-имидазола (145 мг, 0,813 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (5 мл) добавляли NaH (62,5 мг, 1,563 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 40 мин. Добавляли раствор (S)-метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (250 мг, 0,625 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (3 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 часов. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl, экстрагировали этилацетатом два раза. Объединенный органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта. Смесь очищали хроматографией на силикагеле. Желаемые фракции концентрировали и снова растворяли в метаноле (5,00 мл). Добавляли LiOH (1,875 мл, 3,75 ммоль) и смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 6 часов при 120°C. Смесь подкисляли 1N раствором HCl до pH~1. Добавляли 5 мл DMSO и растворитель концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде TFA соли. Смесь снова растворяли в этилацетате (10 мл), экстрагировали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (142 мг, 0,258 ммоль, 41,3% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 528,3 $(M+H)^+$, 0,87 мин (время удерживания)

Соединения в Таблице 14 получали способом, аналогичным

тому, который описан для получения (S)-3-(3-((2-(циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата, натриевой соли. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 14

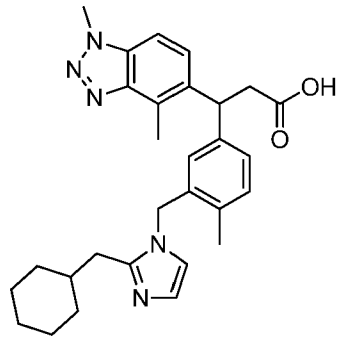
Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
Пример 122		(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат, натриевая соль	543,5	0,76
Пример 123		3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропаноат, натриевая соль	515,4	0,67

Пример 124		3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(пирролидин-1-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропаноат, натриевая соль	515,5	0,81
Пример 125		(R)-3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат, натриевая соль	528,3	0,85
Пример 126		(S)-3-(3-((2-(Азепан-1-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат, натриевая соль	529,3	0,77

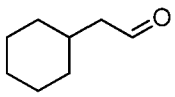
Пример 127

3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-

метилфенил)-3-(1,4-диметил1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота

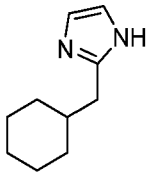


2-Циклогексилацетальдегид



К раствору 2-циклогексилэтанола (1,0 г, 7,80 ммоль) в дихлорметане (DCM) (50 мл) добавляли PCC (2,52 г, 11,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, после этого смесь разбавляли диэтиловым эфиром (500 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа и фильтровали через слой целита и силикагель (1:1). Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-циклогексилацетальдегида (570 мг, 4,52 ммоль, 57,9% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CHCl3-d) м.д. 1,15 (м, 2H), 1,28 (м, 3H), 1,73 (м, 5H), 1,91 (м, 1H), 2,30 (д, J=2,0 Гц, 2H), 9,75 (с, 1H).

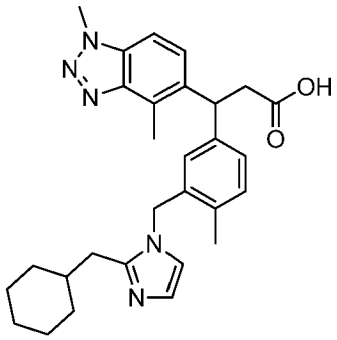
2-(Циклогексилметил)-1Н-имидазол



К раствору оксальдегида (3,22 г, 22,19 ммоль) в воде (30 мл) добавляли 2-циклогексилацетальдегид (2,8 г, 22,19 ммоль). После охлаждения полученного раствора до 10°C на бане лед/вода добавляли гидроксид аммония (0,4 мл, 2,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов. Образовавшийся осадок фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 2-(циклогексилметил)-1Н-имидазола (520 мг,

3,17 ммоль, 14,27% выход). ЖХ-МС m/z 165,2 $(M+H)^+$, 1,16 (время удерживания).

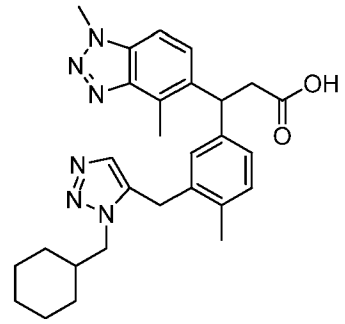
3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота



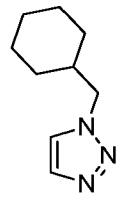
К раствору 2-(циклогексилметил)-1H-имидазола (200 мг, 1,218 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (30 мл) добавляли NaH (73,1 мг, 1,827 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, после этого К реакционной смеси добавляли этил 3-(3-(бромметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (210 мг, 0,487 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 часов. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили при помощи $MgSO_4$ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ, с получением указанного в заголовке соединения 3-(3-((2-(циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (75 мг, 0,151 ммоль, 12,42% выход). ЖХ-МС m/z 486,4 $(M+H)^+$, 1,43 (время удерживания).

Пример 128

3-(3-((1-(Циклогексилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота

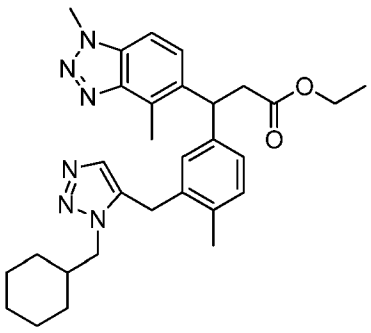


1-(Циклогексилметил)-1H-1,2,3-триазол



К раствору 1H-1,2,3-триазола (2,5 г, 36,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (30 мл) добавляли (бромметил)циклогексан (7,69 г, 43,4 ммоль), Cs_2CO_3 (23,59 г, 72,4 ммоль) и иодид натрия (5,43 г, 36,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов, после этого реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением указанного в заголовке соединения 1-(циклогексилметил)-1H-1,2,3-триазола (1,0 г, 6,05 ммоль, 16,72% выход). ЖХ-МС m/z 166,1 $(M+H)^+$, 1,52 (время удерживания).

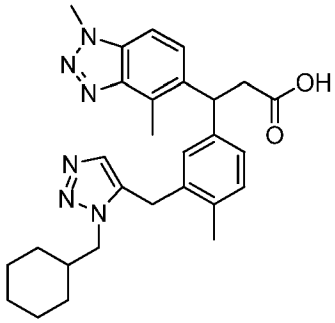
Этил 3-(3-((1-(циклогексилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору 1-(циклогексилметил)-1H-1,2,3-триазола (110 мг, 0,666 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (20 мл) добавляли nBuLi

(0,250 мл, 0,599 ммоль) по каплям при -70°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, после этого добавляли этил 3-(3-(бромметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (100 мг, 0,232 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -70°C. Реакционную смесь перемешивали еще в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды, затем добавляли 20 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили при помощи $MgSO_4$ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ, с получением указанного в заголовке соединения этил 3-(3-((1-(циклогексилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (87 мг, 0,169 ммоль, 25,4% выход). ЖХ-МС m/z 515,2 $(M+H)^+$, 2,72 (время удерживания).

3-(3-((1-(Циклогексилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота

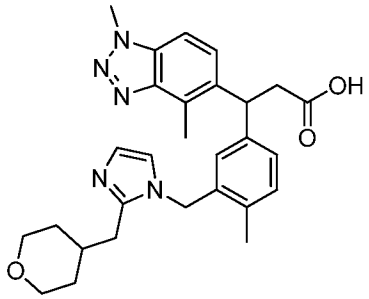


К раствору этил 3-(3-((1-(циклогексилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (79 мг, 0,153 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) и воде (4 мл) добавляли LiOH (160 мг, 6,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 20 часов. Реакционную смесь подкисляли при помощи HCl (1 N) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной

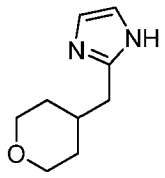
ВЭЖХ, с получением указанного в заголовке соединения 3-(3-((1-(циклогексилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (32 мг, 0,066 ммоль, 42,8% выход). ЖХ-МС m/z 487,3 $(M+H)^+$, 1,62 (время удерживания).

Пример 129

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота

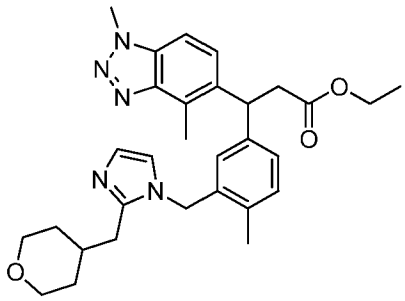


2-((Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазол



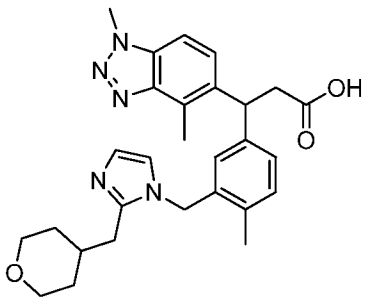
К раствору оксальдегида (340 мг, 2,341 ммоль) в воде (3,6 мл) добавляли 2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетальдегид (300 мг, 2,341 ммоль). Полученный раствор охлаждали до 10°C на бане лед/вода, после этого добавляли гидроксид аммония (0,4 мл, 2,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов и образовавшийся осадок фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазола (150 мг, 0,902 ммоль, 38,6% выход). ЖХ-МС m/z 167,2 $(M+H)^+$, 0,32 (время удерживания).

Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропаноат



К раствору 2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазола (57,9 мг, 0,349 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (3,0 мл) добавляли DIPEA (0,183 мл, 1,046 ммоль) и этил 3-(3-(бромметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (150 мг, 0,349 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов, после этого реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ (50% MeOH/H_2O) с получением указанного в заголовке соединения этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропаноата (100 мг, 0,194 ммоль, 55,6% выход). ЖХ-МС m/z 516,3 $(M+H)^+$, 1,42 (время удерживания).

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота

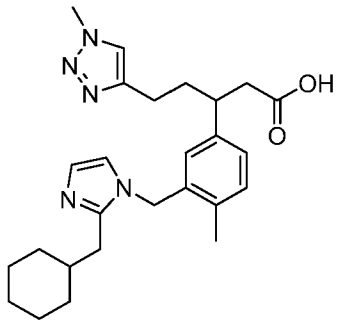


К раствору этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропаноата (85 мг, 0,165 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли раствор NaOH (19,78 мг, 0,495 ммоль) в H_2O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток подкисляли 1N раствором HCl до pH=3. Неочищенный продукт очищали препаративной

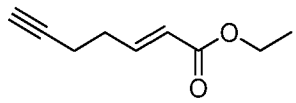
ВЭЖХ (50% MeOH/H_2O) с получением указанного в заголовке соединения 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (45 мг, 0,090 ммоль, 54,3% выход). ЖХ-МС m/z 488,3 $(M+H)^+$, 1,18 (время удерживания).

Пример 130

3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота

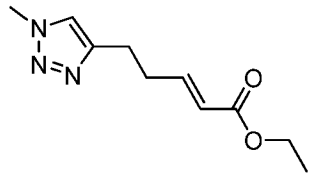


(E)-Этил гепт-2-ен-6-иноат



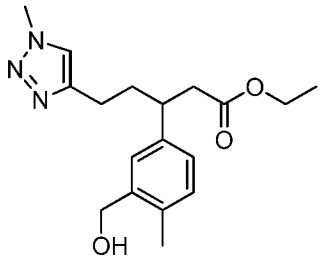
К раствору этил 2-(диэтоксифосфорил)ацетата (24,03 г, 107 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (150 мл) добавляли гидрид натрия (4,68 г, 117 ммоль)) небольшими порциями. После перемешивания реакционной смеси в течение 5 минут медленно добавляли пент-4-иналь (8,0 г, 97 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут, после этого добавляли NH_4Cl (нас. водн.) и реакционную смесь экстрагировали при помощи DCM. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили при помощи $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с PE/EA=50/1, с получением указанного в заголовке соединения (E)-этил гепт-2-ен-6-иноата (12 г, 79 ммоль, 81% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$-d) δ м.д. 1,29 (т, 3H), 2,01 (с, 1H), 2,41 (м, 4H), 4,21 (кв., 2H), 5,87 (д, 1H), 6,96 (м, 1H).

(E)-Этил 5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноат



Смесь метилиодида (4,93 мл, 79 ммоль), (E)-этил гепт-2-ен-6-иноата (4,0 г, 26,3 ммоль), азида натрия (5,13 г, 79 ммоль), DIPEA (4,59 мл, 26,3 ммоль) и иодида меди(I) (0,050 г, 0,263 ммоль) в воде (10 мл) и ТГФ (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (E)-этил 5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноата (3,0 г, 13,62 ммоль, 51,8% выход). ЖХ-МС m/z 210,1 $(M+H)^+$, 1,35 (время удерживания).

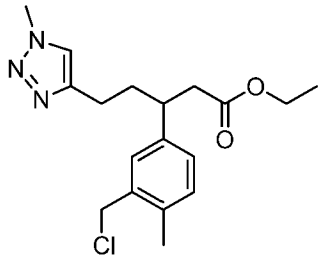
Этил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат



К суспензии (E)-этил 5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноата (200 мг, 0,956 ммоль), (2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола (711 мг, 2,87 ммоль) и Et_3N (0,799 мл, 5,73 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (5 мл) и воды (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) димер (23,56 мг, 0,048 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 95°C в течение 10 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением указанного в

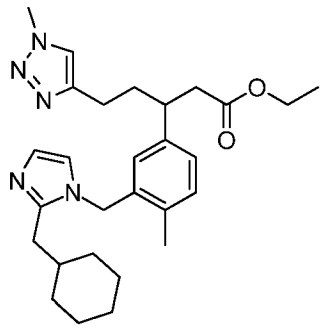
заголовке соединения этил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (120 мг, 0,362 ммоль, 37,9% выход). ЖХ-МС m/z 322,3 $(M+H)^+$, 1,13 (время удерживания).

Этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат



Смесь этил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (120 мг, 0,362 ммоль) и $SOCl_2$ (0,032 мл, 0,435 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2,0 мл) перемешивали на ледяной бане в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (140 мг, 0,400 ммоль, 111% выход). ЖХ-МС m/z 350,1 $(M+H)^+$, 1,26 (время удерживания).

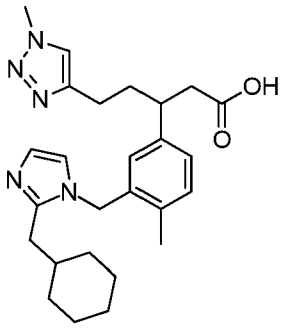
Этил 3-(3-((2-(циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат



К раствору 2-(циклогексилметил)-1H-имидазола (46,9 мг, 0,286 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (3,0 мл) добавляли DIPEA (0,150 мл, 0,857 ммоль) и этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат (100 мг, 0,286 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при 100°C в течение 4 часов смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (50% $MeOH/H_2O$) с получением указанного в заголовке соединения этил 3-(3-((2-(циклогексилметил)-1H-

имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (110 мг, 0,23 ммоль, 81% выход). ЖХ-МС m/z 478,4 $(M+H)^+$, 1,48 (время удерживания).

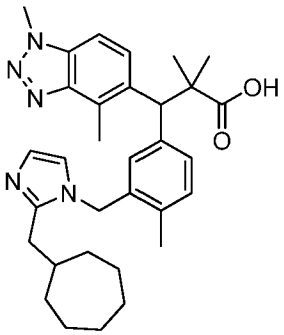
3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота



К раствору этил 3-(3-((2-(циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (110 мг, 0,230 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли раствор NaOH (27,6 мг, 0,691 ммоль) в H_2O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов, затем концентрировали. Остаток подкисляли 1N раствором HCl до pH=3 и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (50% MeOH/H_2O), с получением указанного в заголовке соединения 3-(3-((2-(циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановой кислоты (70 мг, 0,148 ммоль, 64,2% выход). ЖХ-МС m/z 450,3 $(M+H)^+$, 1,44 (время удерживания).

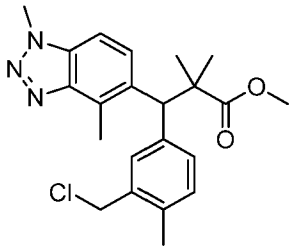
Пример 131

3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота



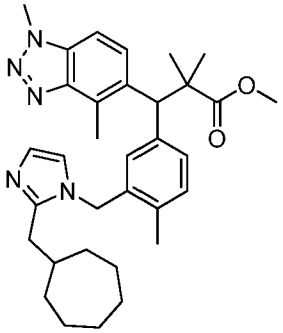
Метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (400 мг, 1,049 ммоль) в дихлорметане (DCM) (10,0 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,092 мл, 1,258 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (400 мг, 0,960 ммоль, 92% выход) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 400,1 $(M+H)^+$, 1,77 мин (время удерживания)

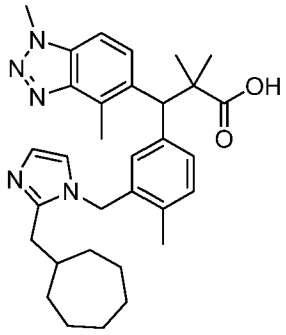
Метил 3-(3-((2-(циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору 2-(циклогептилметил)-1H-имидазола (134 мг, 0,750 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (10 мл) добавляли гидрид натрия (45,0 мг, 1,875 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при 0°C. К реакционной смеси медленно добавляли метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (150 мг, 0,375 ммоль) в DMF(10 мл) и перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Затем добавляли насыщенный раствор NH_4Cl и смесь экстрагировали

при помощи EtOAc (3×20 мл). Органический слой промывали водой (2×20 мл) и насыщенным солевым раствором (2×20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(3-((2-(циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (190 мг, 0,333 ммоль, 89% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС m/z 542,3 $(M+H)^+$, 1,36 мин (время удерживания)

3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота

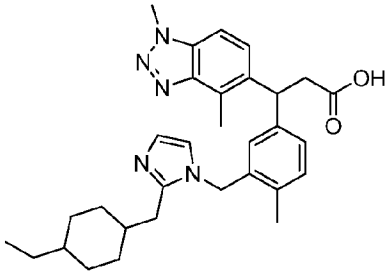


К раствору метил 3-(3-((2-(циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (200 мг, 0,369 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) добавляли гидроксид лития (88 мг, 3,69 ммоль) в воде (1 мл) и этиленгликоле (2 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 4 часов. Затем органический растворитель удаляли. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,05%NH_4HCO_3/H_2O: CH_3CN=5~95%) с получением указанного в заголовке соединения 3-(3-((2-(циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (12 мг, 0,022 ммоль, 5,97% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 528,3 $(M+H)^+$, 1,62 мин (время удерживания)

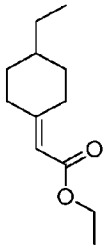
Пример 132

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилциклогексил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-

метилфенил)пропановая кислота

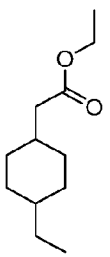


Этил 2-(4-этилциклогексилиден)ацетат



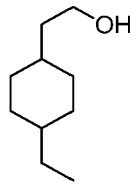
Раствор триэтилфосфоноацетата (9,52 мл, 47,5 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (100 мл) при 0°C обрабатывали при помощи NaH (1,521 г, 38,0 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли раствор 4-этилциклогексанона (4,0 г, 31,7 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (100 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (2×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-(4-этилциклогексилиден)ацетата (3,8 г, 19,36 ммоль, 61,1% выход) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400МГц,$CDCl_3$) δ=5,61 (с, 1H), 4,16-4,11 (кв., 2H), 3,76 (м, 1H), 2,29-2,13 (м, 2H), 1,93-1,89 (м, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,28-1,23 (м, 5H), 1,07 (м, 2H), 0,89 (т, 3H).

Этил 2-(4-этилциклогексил)ацетат



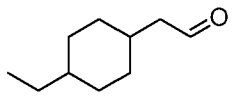
Смесь этил 2-(4-этилциклогексилиден)ацетата (3,3 г, 16,81 ммоль) и Pd/C (10%) (1,789 г, 16,81 ммоль) в этаноле (10 мл) гидрировали с использованием H_2 баллона в течение 8 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения этил 2-(4-этилциклогексил)ацетата (2,5 г, 12,61 ммоль, 75,0% выход) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400МГц,$CDCl_3$) δ=4,13 (кв., 2H), 2,17-2,16 (м, 2H), 1,75-1,73 (м, 4H), 1,5 (м, 1H), 1,26-1,20 (м, 6H), 0,93-0,84 (м, 7H).

2-(4-Этилциклогексил)этанол



К раствору этил 2-(4-этилциклогексил)ацетата (2200 мг, 11,09 ммоль), растворенного в тетрагидрофуране (ТГФ) (8,0 мл), при 0°C добавляли $LiAlH_4$ (1053 мг, 27,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 8 часов. Затем к реакционной смеси добавляли 1 М хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали, с получением указанного в заголовке соединения 2-(4-этилциклогексил)этанола (1500 мг, 9,60 ммоль, 87% выход) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400МГц,$CDCl_3$) δ=3,69 (кв., 2H), 1,75 (м, 3H), 1,48-1,40 (м, 4H), 1,32-1,18 (м, 4H), 0,91-0,85 (м, 6H).

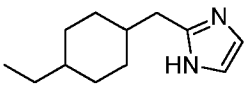
2-(4-Этилциклогексил)ацетальдегид



К раствору 2-(4-этилциклогексил)этанола (1500 мг, 9,60 ммоль) в дихлорметане (DCM) (15,0 мл) добавляли PCC (3104 мг, 14,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (500 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа.

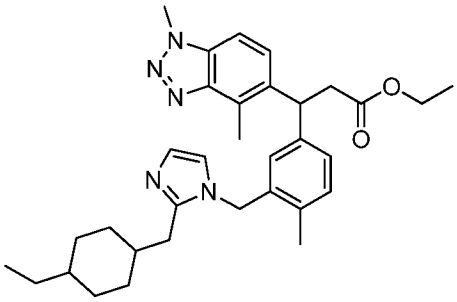
Затем смесь фильтровали через слой целита и силикагеля (1:1). Фильтрат осторожно концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения 2-(4-этилциклогексил)ацетальдегида (750 мг, 4,86 ммоль, 50,7% выход). ^{1}H ЯМР (400МГц,$CDCl_3$) δ=9,75 (с, 1H), 2,30-2,28 (м, 2H), 1,77-1,74 (м, 4H), 1,5 (м, 1H), 1,22-1,29 (м, 4H), 1,0-1,85 (м, 6H).

2-((4-Этилциклогексил)метил)-1H-имидазол



К раствору 2-(4-этилциклогексил)ацетальдегида (750 мг, 4,86 ммоль) в воде (2 мл) добавляли оксальдегид (282 мг, 4,86 ммоль) и гидроксид аммония (3,0 мл, 21,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 часов. Твердое вещество фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения 2-((4-этилциклогексил)метил)-1H-имидазола (100 мг, 0,520 ммоль, 10,70% выход). ЖХ/МС m/z 193,2 $(M+H)^+$, 1,23 мин (время удерживания).

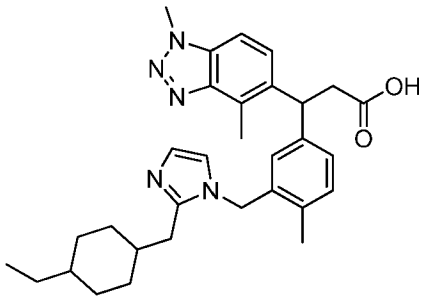
Этил 3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилциклогексил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат



К раствору 2-((4-этилциклогексил)метил)-1H-имидазола (50 мг, 0,260 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (3,0 мл) добавляли DIPEA (0,045 мл, 0,260 ммоль). Затем к реакционной смеси добавляли этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (100 мг, 0,260 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Затем смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения этил 3-(1,4-диметил-1H-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилциклогексил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (85 мг, 0,157 ммоль, 60,3% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 542,2 $(M+H)^+$, 1,48 мин (время удерживания)

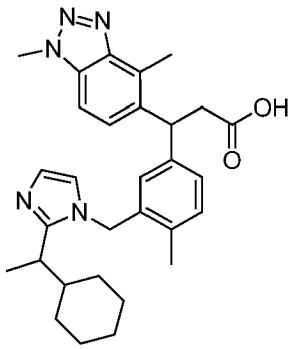
3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилциклогексил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота



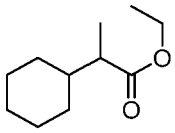
К раствору этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилциклогексил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (85 мг, 0,157 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли NaOH (18,83 мг, 0,471 ммоль) в H_2O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Растворитель выпаривали и остаток нейтрализовали 1N раствором HCl до pH 3. Продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (50% MeOH/H_2O) с получением указанного в заголовке соединения 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилциклогексил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (40 мг, 0,074 ммоль, 47,1% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 514,3 $(M+H)^+$, 1,35 мин (время удерживания).

Пример 133

Аммония 3-(3-((2-(1-циклогексилэтил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат

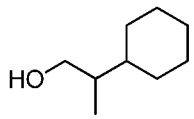


Этил 2-циклогексилпропаноат



К раствору этил 2-циклогексилацетата (10 г, 58,7 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (100 мл) медленно добавляли LiHMDS (70,5 мл, 70,5 ммоль) в атмосфере азота при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Добавляли раствор иодметана (10,00 г, 70,5 ммоль) в 50 мл ТГФ и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под потоком азота при 50°C с получением указанного в заголовке соединения этил 2-циклогексилпропаноата (10 г, 48,8 ммоль, 83% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 185,1 $(M+H)^+$, 2,28 мин (время удерживания).

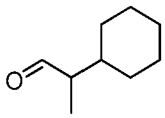
2-Циклогексилпропан-1-ол



К раствору этил 2-циклогексилпропаноата (10 г, 54,3 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) медленно добавляли $LiAlH_4$ (4,12 г, 109 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа и давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 2 часов. К реакционной

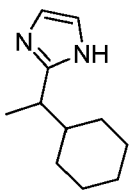
смеси добавляли 30 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под потоком азота при 50°C. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения 2-циклогексилпропан-1-ола (7,2 г, 45,6 ммоль, 84% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400МГц,$CDCl_3$) δ=3,64-3,63 (м, 1H), 3,61-3,48 (м, 1H), 1,77-1,65 (м, 4H), 1,51 (м, 1H), 1,36-1,13 (м, 10H).

2-Циклогексилпропаналь



К раствору 2-циклогексилпропан-1-ола (1 г, 7,03 ммоль) в дихлорметане (DCM) (40 мл) добавляли 200 мг силикагеля, суспензию перемешивали при 25°C в течение 5 мин, затем добавляли PCC (3,03 г, 14,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=22%) с получением указанного в заголовке соединения 2-циклогексилпропаналя (850 мг, 5,58 ммоль, 79% выход) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400МГц,$CDCl_3$) δ=9,65 (с, 1H), 2,23-2,21 (м, 1H), 2,20-1,60 (м, 6H), 1,30-1,14 (м, 8H).

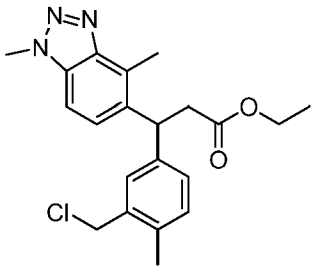
2-(1-Циклогексилэтил)-1H-имидазол



К раствору 2-циклогексилпропаналя (800 мг, 5,71 ммоль) в метаноле (12 мл) и воде (3,00 мл) добавляли оксальдегид (331 мг, 5,71 ммоль) и гидрат аммиака (400 мг, 11,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C до температуры окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток

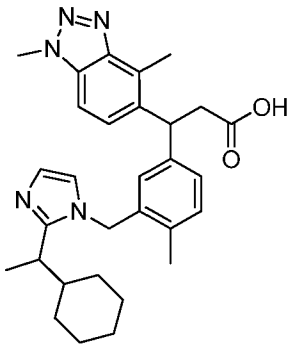
очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат= 48%) с получением указанного в заголовке соединения 2-(1-циклогексилэтил)-1H-имидазола (900 мг, 4,75 ммоль, 83% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 179,1 $(M+H)^+$, 1,15 мин (время удерживания).

Этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (1000 мг, 2,72 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2,0 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,238 мл, 3,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (1000 мг, 2,59 ммоль, 95% выход) в виде масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 386,1 $(M+H)^+$, 1,98 мин (время удерживания)

Аммоний 3-(3-((2-(1-циклогексилэтил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат

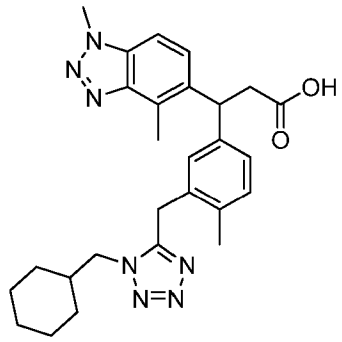


К раствору 2-(1-циклогексилэтил)-1H-имидазола (39,3 мг, 0,220 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (10 мл) при 0°C в

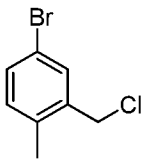
атмосфере N_2 осторожно добавляли NaH (10,57 мг, 0,264 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 0,5 часа добавляли раствор этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (85 мг, 0,220 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C - 25°C в течение 16 часов. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в 2 мл воды, подкисляли до pH 5 при помощи 2N HCl на ледяной бане. Часть воды выпаривали, остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ ($CH_3CN/NH_4HCO_3/H_2O$=50%) с получением указанного в заголовке соединения 3-(3-((2-(1-циклогексилэтил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (38 мг, 0,076 ммоль, 34,5% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 500,2 $(M+H)^+$, 1,35 мин (время удерживания).

Пример 134

3-(3-((1-(Циклогексилметил)-1H-тетразол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, гидрохлоридная соль



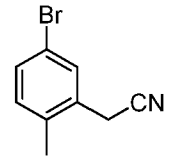
4-Бром-2-(хлорметил)-1-метилбензол



К раствору (5-бром-2-метилфенил)метанола (5,4 г, 26,9 ммоль) в дихлорметане (DCM) (50 мл) медленно добавляли $SOCl_2$ (3,92 мл, 53,7 ммоль) в атмосфере азота при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Затем смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-бром-2-(хлорметил)-1-метилбензола (5,45 г, 22,35 ммоль, 83%

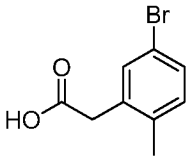
выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 241,1 $(M+Na)^+$, 1,84 мин (время удерживания).

2-(5-Бром-2-метилфенил)ацетонитрил



К раствору 4-бром-2-(хлорметил)-1-метилбензола (4,3 г, 19,59 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (5 мл) медленно добавляли цианид калия (1,913 г, 29,4 ммоль) в атмосфере азота при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под потоком азота при 50°C с получением указанного в заголовке соединения 2-(5-бром-2-метилфенил)ацетонитрила (4,3 г, 14,12 ммоль, 72,1% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 210,0 $(M+H)^+$, 1,66 мин (время удерживания)

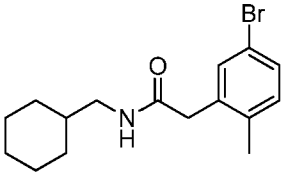
2-(5-Бром-2-метилфенил)уксусная кислота



К раствору 2-(5-бром-2-метилфенил)ацетонитрила (5 г, 23,80 ммоль) в этаноле (50 мл) медленно добавляли NaOH (23,80 мл, 143 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Растворитель выпаривали и смесь подкисляли до pH 2 при помощи 6 N HCl. Твердое вещество фильтровали и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения 2-(5-бром-2-метилфенил)уксусной кислоты (4,9 г, 19,25 ммоль, 81% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

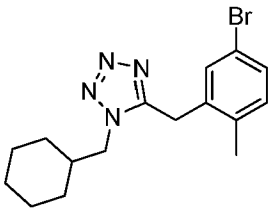
ЖХ-МС m/z 230,0 $(M+H)^+$, 1,54 мин (время удерживания)

2-(5-Бром-2-метилфенил)-N-(циклогексилметил)ацетамид



К раствору 2-(5-бром-2-метилфенил)уксусной кислоты (4,1 г, 17,90 ммоль) в дихлорметане (DCM) (40 мл) медленно добавляли оксалилхлорид (4,70 мл, 53,7 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали и растворяли в 10 мл DCM и добавляли к раствору циклогексилметанамина (3,04 г, 26,8 ммоль) и TEA (7,48 мл, 53,7 ммоль) в 20 мл DCM. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов, после этого добавляли 10 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали 1 N HCl, насыщенным солевым раствором и сушили над $MgSO_4$, концентрировали под потоком азота при 50°C, с получением указанного в заголовке соединения 2-(5-бром-2-метилфенил)-N-(циклогексилметил)ацетамида (4,1 г, 12,01 ммоль, 67,1% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 324,1 $(M+H)^+$, 1,79 мин (время удерживания)

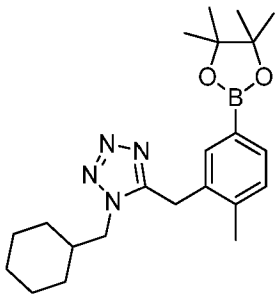
5-(5-Бром-2-метилбензил)-1-(циклогексилметил)-1H-тетразол



Раствор 2-(5-бром-2-метилфенил)-N-(циклогексилметил)ацетамид а(3,1 г, 9,56 ммоль) в толуоле (50 мл) медленно обрабатывали при помощи PCl_5 (3,98 г, 19,12 ммоль) в атмосфере азота при 20°C. После перемешивания реакционной смеси при 20°C в течение 4 часов добавляли $TMSN_3$ (3,17 мл, 23,90 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, насыщенным солевым раствором и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и

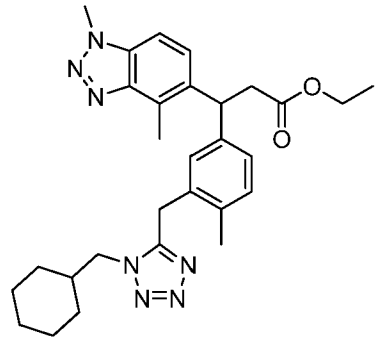
концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат= 4:1) с получением указанного в заголовке соединения 5-(5-бром-2-метилбензил)-1-(циклогексилметил)-1H-тетразола (1,5 г, 4,12 ммоль, 43,1% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 351,1 $(M+H)^+$, 1,83 мин (время удерживания)

1-(Циклогексилметил)-5-(2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-тетразол



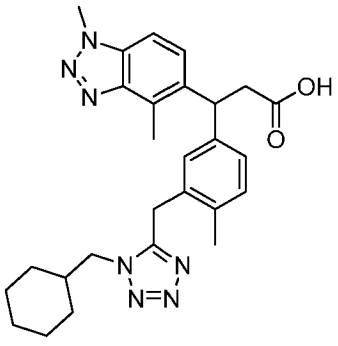
К раствору 5-(5-бром-2-метилбензил)-1-(циклогексилметил)-1H-тетразола (1,5 г, 4,29 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,309 г, 5,15 ммоль), ацетат калия (0,632 г, 6,44 ммоль) и $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 аддукт (0,175 г, 0,215 ммоль) медленно в атмосфере азота при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, концентрировали под потоком азота при 50°C. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=4:1) с получением указанного в заголовке соединения 1-(циклогексилметил)-5-(2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-тетразола (1,1 г, 2,498 ммоль, 58,2% выход). ЖХ-МС m/z 397,3 $(M+H)^+$ 1,90 мин (время удерживания)

Этил 3-(3-((1-(циклогексилметил)-1H-тетразол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору (E)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (300 мг, 1,223 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли (2R,3R)-бутан-2,3-диилбис(дифенилфосфин) (57,4 мг, 0,135 ммоль), 1-(циклогексилметил)-5-(2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-тетразол (970 мг, 2,446 ммоль), $(Rh(nbd)Cl)_2$ (56,4 мг, 0,122 ммоль) и KOH (3,67 мл, 3,67 ммоль) медленно в атмосфере азота при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под потоком азота при 50°C. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 3-(3-((1-(циклогексилметил)-1H-тетразол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (350 мг, 0,645 ммоль, 52,7% выход) в виде масла. ЖХ-МС m/z 516,3 $(M+H)^+$, 1,75 мин (время удерживания)

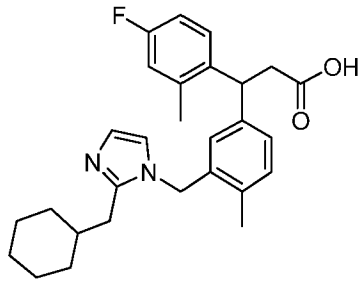
3-(3-((1-(Циклогексилметил)-1H-тетразол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, гидрохлоридная соль



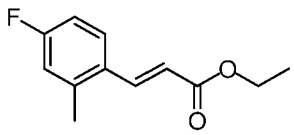
К раствору этил 3-(3-((1-(циклогексилметил)-1H-тетразол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (350 мг, 0,679 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (5 мл) медленно добавляли LiOH (65,0 мг, 2,72 ммоль) в воде (5,00 мл) в атмосфере азота при 50°C. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Затем смесь подкисляли до pH 3 при помощи 1 N HCl и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=4:1) с получением указанного в заголовке соединения 3-(3-((1-(циклогексилметил)-1H-тетразол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (150 мг, 0,292 ммоль, 43,1% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 488,3 $(M+H)^+$,1,60 мин (время удерживания)

Пример 135

3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенил)пропановая кислота



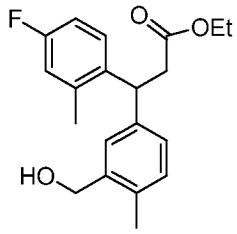
(E)-Этил 3-(4-фтор-2-метилфенил)акрилат



К раствору этил 2-(диэтоксифосфорил)ацетата (19,48 г, 87 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (100 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (3,47 г, 87 ммоль)) небольшими порциями. Через 15 мин медленно добавляли 4-фтор-2-метилбензальдегид (10 г, 72,4 ммоль) в ТГФ (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли NH_4Cl (нас. водн.) и раствор экстрагировали при помощи EtOAc (50 мл ×3). Объединенный

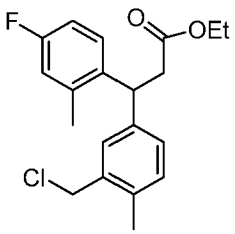
органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл ×3), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на системе Combiflash (PE:EA= 10%) с получением указанного в заголовке соединения (E)-этил 3-(4-фтор-2-метилфенил)акрилата (13 г, 58,7 ммоль, 81% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС m/z: 209 $(M+H)^+$, 1,78 мин (время удерживания),

Этил 3-(4-фтор-2-метилфенил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат



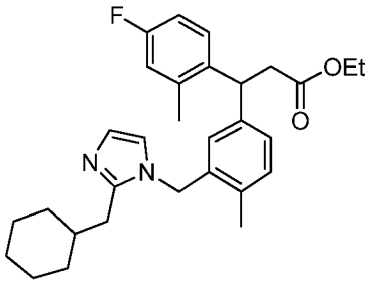
К раствору (E)-этил 3-(4-фтор-2-метилфенил)акрилата (5,8 г, 27,9 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) и воде (30 мл) добавляли (2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол (13,82 г, 55,7 ммоль), TEA (7,76 мл, 55,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) димер (0,687 г, 1,393 ммоль) под защитой азота. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. После охлаждения до 25°C смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали при помощи EtOAc(3×80 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×5 мл) и насыщенным солевым раствором (2×5 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на системе Combiflash (колонка с силикагелем, 40 г, PE:EA= 15%) с получением указанного в заголовке соединения (5,9 г, 16,43 ммоль, 59,0% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС m/z 353 $(M+Na)^+$ 2,04 мин (время удерживания)

Этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенил)пропаноат



К раствору этил 3-(4-фтор-2-метилфенил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (330 мг, 0,999 ммоль) в дихлорметане (DCM) (6,0 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,087 мл, 1,199 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при в течение 2 часов при 0°C. Затем смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенил)пропаноата (300 мг, 0,826 ммоль, 83% выход) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 371,1 $(M+Na)^+$, 1,88 мин (время удерживания)

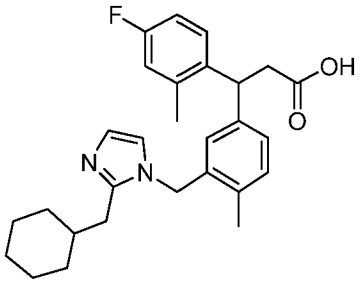
Этил 3-(3-((2-(циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенил)пропаноат



К раствору 2-(циклогексилметил)-1H-имидазола (141 мг, 0,860 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) при 0°C в атмосфере N_2 осторожно добавляли NaH (34,4 мг, 0,860 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли раствор этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенил)пропаноата (300 мг, 0,860 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) и смесь перемешивали при 0-25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×8 мл) и насыщенным солевым раствором (2×8 мл), сушили над (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали

хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5%) с получением указанного в заголовке соединения этил 3-(3-((1-(циклогексилметил)-1H-имидазол-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенил)пропаноата (160 мг, 0,302 ммоль, 35,1% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС m/z 477,2 $(M+H)^+$ 1,53 мин (время удерживания)

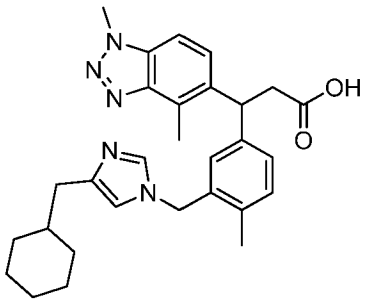
3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенил)пропановая кислота



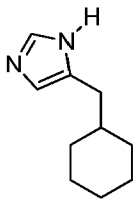
К раствору этил 3-(3-((2-(циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенил)пропаноата (160 мг, 0,336 ммоль) в метаноле (4 мл) и воде (1,000 мл) при 25°C добавляли гидроксид натрия (26,9 мг, 0,671 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли и остаток растворяли в 2 мл воды, подкисляли до pH 4 при помощи 2 N HCl при 0°C для осаждения белого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (CH_3CN/H_2O с 0,05% NH_3H_2O) с получением указанного в заголовке соединения 3-(3-((2-(циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенил)пропановой кислоты (70 мг, 0,156 ммоль, 46,5% выход) в виде бледно-белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 449,2 $(M+H)^+$, 1,44 мин (время удерживания)

Пример 136

3-(3-((4-(Циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота

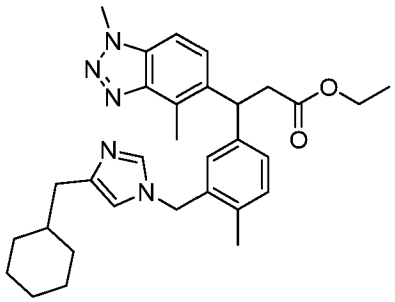


5-(Циклогексилметил)-1H-имидазол



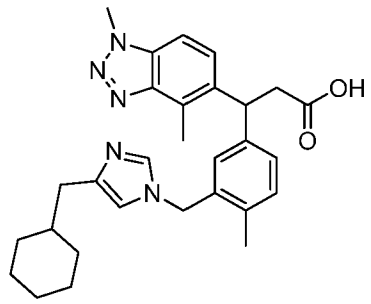
TOSMIC (696 мг, 3,57 ммоль) добавляли к насыщенному раствору аммиака в метаноле (2,0 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 часа добавляли 2-циклогексилацетальдегид (300 мг, 2,377 ммоль) в течение 2 мин. После перемешивания реакционной смеси при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов смесь выливали в холодный 1 N раствор хлористоводородной кислоты (10 мл) и промывали гексаном. Водный слой подщелачивали 1,0 N водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали простым эфиром (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя при помощи 5-10% метанола в метиленхлориде, с получением указанного в заголовке соединения 5-(циклогексилметил)-1H-имидазола (60 мг, 0,365 ммоль, 15,37% выход). ЖХ-МС m/z 165,2 $(M+H)^+$, 1,17 мин (время удерживания).

Этил 3-(3-((4-(циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору 5-(циклогексилметил)-1H-имидазола (50 мг, 0,304 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (3,0 мл) добавляли DIPEA (0,053 мл, 0,304 ммоль). Затем к реакционной смеси добавляли этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (117 мг, 0,304 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Затем смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (50%MeOH/H_2O) с получением указанного в заголовке соединения этил 3-(3-((4-(циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (85 мг, 0,165 ммоль, 54,4% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 514,3 $(M+H)^+$, 1,42 мин (время удерживания)

3-(3-((4-(Циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота

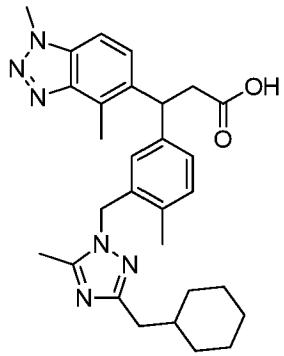


К раствору этил 3-(3-((4-(циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (85 мг, 0,165 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли NaOH (19,86 мг, 0,496 ммоль) в H_2O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Растворитель выпаривали и остаток нейтрализовали 1N раствором HCl до pH 3. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ

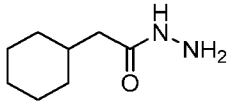
(50% MeOH/H_2O) с получением указанного в заголовке соединения 3-(3-((4-(циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (50 мг, 0,098 ммоль, 59,1% выход) в виде твердого вещества. ЖХ/МС m/z 486,2 $(M+H)^+$, 1,34мин (время удерживания)

Пример 137

3-(3-((3-(Циклогексилметил)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота

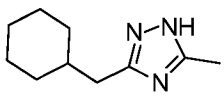


2-Циклогексилацетогидразид



К раствору метил 2-циклогексилацетата (10 г, 64,0 ммоль) в метаноле (60 мл) добавляли гидразин моногидрат (12,44 мл, 256 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 20 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли 200 мл воды. Твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения 2-циклогексилацетогидразида (6,8 г, 42,3 ммоль, 66,0% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 157,2 $(M+H)^+$, 1,47мин (время удерживания)

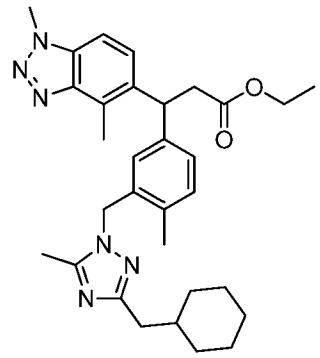
3-(Циклогексилметил)-5-метил-1H-1,2,4-триазол



Смесь 2-циклогексилацетогидразида (1 г, 6,40 ммоль), этантиоамида (1,924 г, 25,6 ммоль), пиридина (10 мл) и 1-бутанола (50,0 мл) перемешивали при 130°C в течение 20 часов.

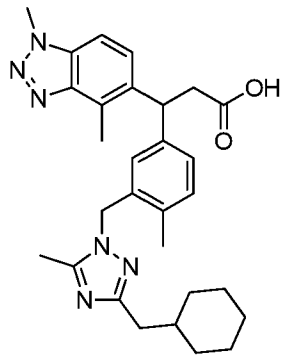
Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения 3-(циклогексилметил)-5-метил-4H-1,2,4-триазола (400 мг, 2,072 ммоль, 32,4% выход). ЖХ-МС m/z 180,2 $(M+H)^+$, 1,43 мин (время удерживания)

Этил 3-(3-((3-(циклогексилметил)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору 3-(циклогексилметил)-5-метил-4H-1,2,4-триазола (55,7 мг, 0,311 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (2 мл) добавляли гидрид натрия (12,44 мг, 0,311 ммоль) под защитой азота при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C и к смеси добавляли этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (100 мг, 0,259 ммоль). Затем смесь перемешивали при 10°C в течение 1 часа. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения этил 3-(3-((3-(циклогексилметил)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (115 мг, 0,183 ммоль, 70,6% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 529,3 $(M+H)^+$, 1,96 (время удерживания)

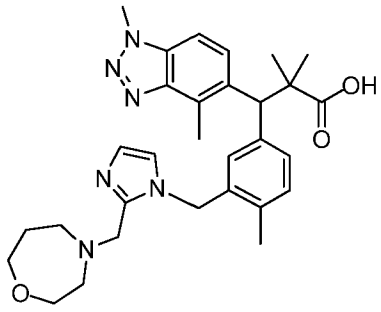
3-(3-((3-(Циклогексилметил)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота



К раствору этил 3-(3-((3-(циклогексилметил)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (110 мг, 0,208 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (33,3 мг, 0,832 ммоль) в воде (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 16 часов. Добавляли 1N HCl до pH 3. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения 3-(3-((3-(циклогексилметил)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (20 мг, 0,039 ммоль, 18,54% выход). ЖХ-МС m/z 501,0 $(M+H)^+$, 1,66 (время удерживания)

Пример 138

3-(3-((2-((1,4-Оксазепан-4-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота

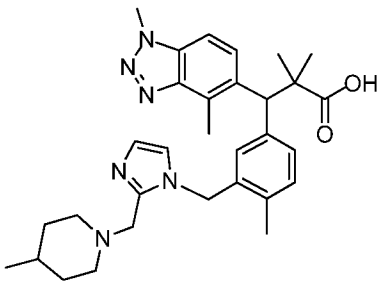


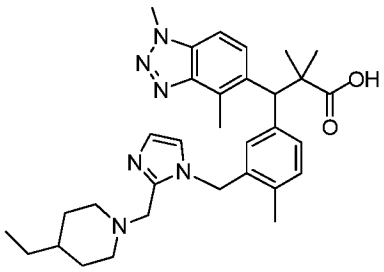
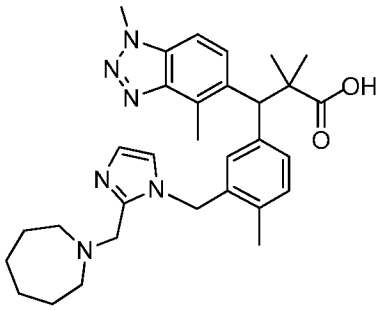
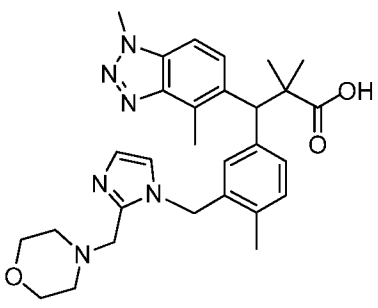
К раствору 4-((1H-имидазол-2-ил)метил)-1,4-оксазепана (43,5 мг, 0,240 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (1 мл) при 25°C добавляли NaH (16,00 мг, 0,400 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 40 мин. Добавляли метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (80 мг, 0,200 ммоль) в N,N-диметилформамиде

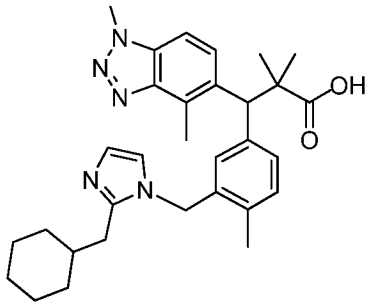
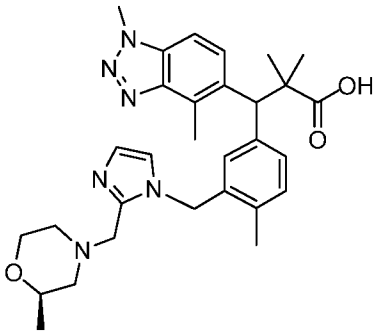
(DMF) (1 мл) и смесь перемешивали в течение 21 часа. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом два раза. Объединенный органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта. Реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (продукт элюировал при 100% этилацетата). Желаемые фракции концентрировали и снова растворяли в MeOH (2 мл). Добавляли LiOH (0,600 мл, 1,200 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 3 часов при 120°C. Смесь подкисляли при помощи 6 N HCl до pH~1. Добавляли 0,5 мл DMSO и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, 0,100 ммоль, 49,9% выход) (69-B1). ЖХ-МС m/z 531,1 $(M+H)^+$, 0,66 мин (время удерживания)

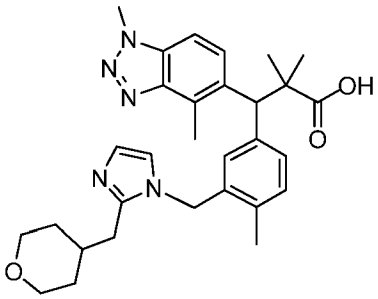
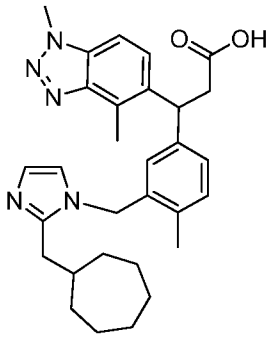
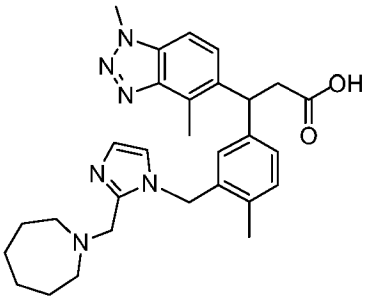
Соединения в Таблице 15 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения 3-(3-((2-((1,4-оксазепан-4-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

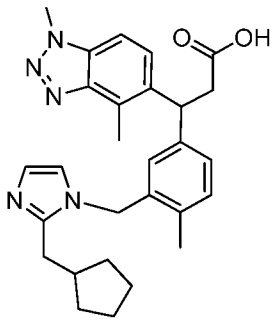
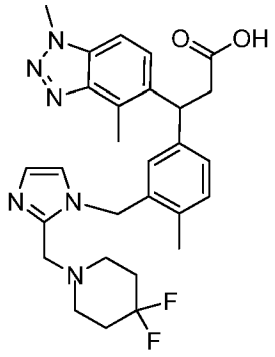
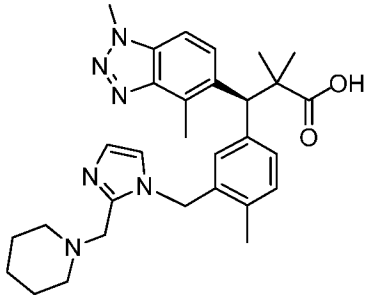
Таблица 15

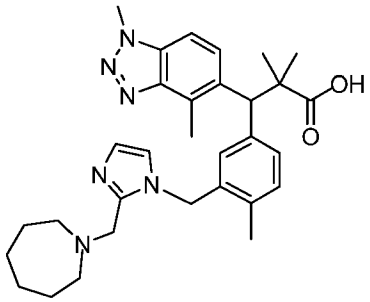
Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
Пример 139		3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-	529,5	0,71

		ил)метил)фенил)пропановая кислота		
Пример 140		3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты	543,5	0,82
Пример 141		3-(3-((2-(Азепан-1-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты	529,5	0,72
Пример 142		3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(морфолинометил)-	517,4	0,75

		1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты		
Пример 143		3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты	514,4	0,90
Пример 144		3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(((R)-2-метилморфолино)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты	531,4	0,70

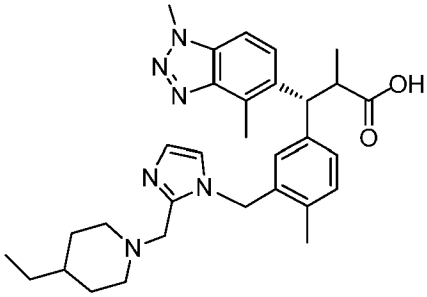
Пример 145		3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты	516,5	0,69
Пример 146		3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты	500,30	1,86
Пример 147		3-(3-((2-(Азепан-1-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-	501,4	0,66

		ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты		
Пример 148		3-(3-((2-(Циклопентилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота	472,25	1,75
Пример 149		3-(3-((2-((4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота	501,4	0,66
Пример 150		(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пр	515,6	0,72

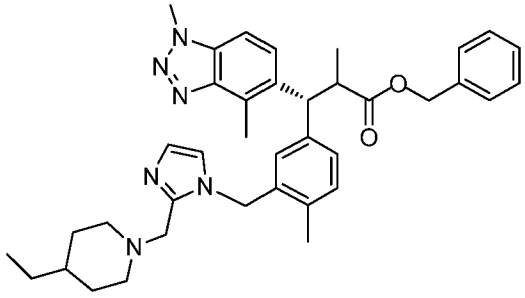
		опановая кислота		
Пример 151		3-(3-((2-(Азепан-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо-[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль 0,3 муравьиной кислоты	529,3	0,87

Пример 152

(3R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты

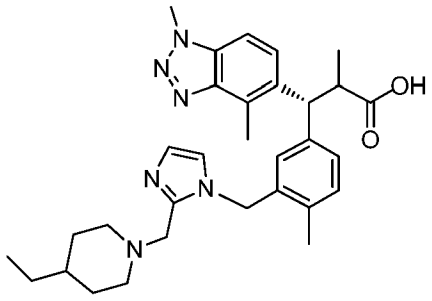


(3R)-Бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат



К раствору 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)-4-этилпиперидина (36,8 мг, 0,190 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (1 мл) при 0°C добавляли NaH (8,31 мг, 0,208 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин. Добавляли (3R)-бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат (74 мг, 0,120 ммоль, 69,1% выход) в N,N-диметилформамиде (DMF) (1 мл) и смесь перемешивали в течение 21 часа. Добавляли снова NaH (8,31 мг, 0,208 ммоль) и перемешивали в течение 5 часов. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl, экстрагировали этилацетатом два раза. Объединенный органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле. Нужные фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 0,120 ммоль, 69,1% выход). ЖХ-МС m/z 619,4 $(M+H)^+$, 1,06 мин (время удерживания)

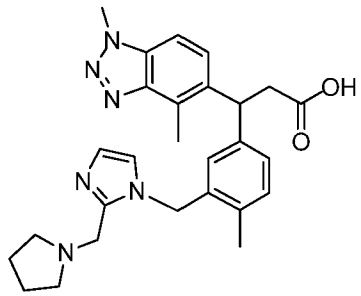
(3R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты



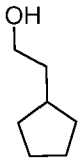
Раствор (3R)-бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (74 мг, 0,120 ммоль) в этилацетате (6 мл) пропускали через H-Cube (картридж: Pd/C, 1 мл/мин, 25°C) в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и образец очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (26,2 мг, 0,050 ммоль, 41,4% выход). ЖХ-МС m/z 529,3 $(M+H)^+$, 0,77 мин (время удерживания

Пример 153

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

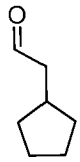


2-Циклопентилэтанол



К раствору 2-циклопентилуксусной кислоты (5 г, 39,0 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) при 0°C добавляли раствор BH_3•DMS (39,0 мл, 78 ммоль) в толуоле по каплям. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили метанолом (10 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов и затем концентрировали. Неочищенный остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали 1N раствором HCl (10 мл), насыщенным солевым раствором (10 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4 г, 35,0 ммоль, 90% выход). 1H ЯМР (400МГц, CDCl3) δ=3,66 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,91-1,72 (м, 3H), 1,64-1,45 (м, 6H), 1,19-1,03 (м, 2H).

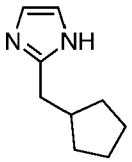
2-Циклопентилацетальдегид



К раствору 2-циклопентилэтанола (4 г, 35,0 ммоль) в дихлорметане (DCM) (50 мл) при 0°C добавляли периодинан Десса-Мартина (22,29 г, 52,5 ммоль). Смесь перемешивали при

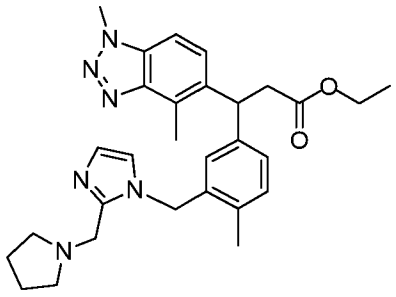
температуре окружающей среды в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 17,83 ммоль, 50,9% выход) в виде жидкости. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ=9,76 (т, J=2,2 Гц, 1H), 2,44 (дд, J=2,1, 7,1 Гц, 2H), 2,34-2,22 (м, 1H), 1,95-1,80 (м, 2H), 1,71-1,45 (м, 4H), 1,23-1,07 (м, 2H).

2-(Циклопентилметил)-1H-имидазол



К раствору 2-циклопентилацетальдегида (2 г, 17,83 ммоль) в воде (20 мл) при температуре окружающей среды добавляли глиоксаль гидрат (0,749 г, 3,57 ммоль) и аммиак (0,386 мл, 17,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали два раза при помощи DCM. Органический слой сушили под безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Его очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 2,428 ммоль, 13,62% выход) в виде жидкости. ЖХ-МС m/z 151,15 $(M+H)^+$, 2,386 мин (время удерживания)

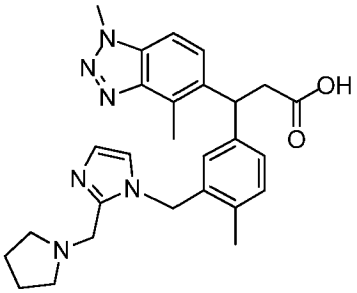
Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропаноат



К раствору 2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазола (37,6 мг, 0,249 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (1 мл) при 25°C добавляли NaH (10,78 мг, 0,270 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 40 мин. Добавляли этил 3-(3-(хлорметил)-4-

метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (80 мг, 0,207 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (1 мл) и смесь перемешивали в течение 21 часа. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом два раза. Объединенный органический слой концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 0,160 ммоль, 77% выход). ЖХ-МС m/z 501,4 $(M+H)^+$, 0,75 мин (время удерживания)

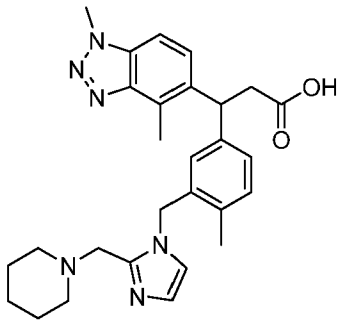
3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты



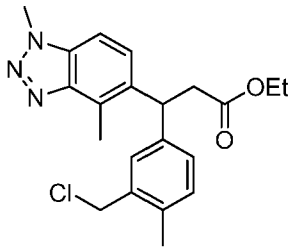
Смесь этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропаноата (77 мг, 0,154 ммоль) и 2M LiOH (0,461 мл, 0,923 ммоль) в метаноле (2 мл) нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 30 минут при 80°C. Смесь подкисляли при помощи 6N HCl и добавляли 0,5 мл DMSO. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях с получением указанного в заголовке соединения (29,6 мг, 0,057 ммоль, 37,1% выход). ЖХ-МС m/z 473,4 $(M+H)^+$, 0,61 мин (время удерживания)

Пример 154

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты

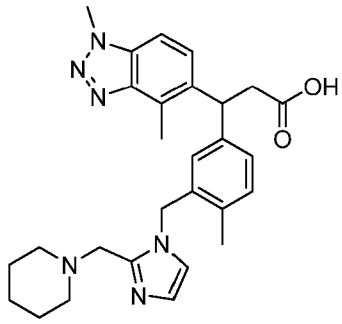


Этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



Тионилхлорид (0,397 мл, 5,44 ммоль) добавляли к раствору этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (1 г, 2,72 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5,44 мл) при температуре окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. Раствор концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 2,85 ммоль, 105% выход). ЖХ/МС: m/z 386,1 $(M+H)^+$, 1,13 мин (время удерживания).

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты

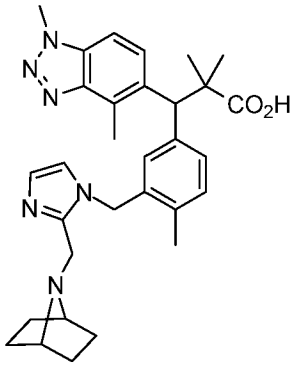


Гидрид натрия (24,88 мг, 0,622 ммоль) добавляли к раствору 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)пиперидина (34,3 мг, 0,207 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (4,146 мл) при 0°C. Раствор оставляли перемешиваться в течение 30 минут, затем добавляли раствор этил

3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (80 мг, 0,207 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (4,146 мл). Реакция завершалась через 48 часов. Раствор гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), промывали (насыщенным солевым раствором) и растворитель удаляли в вакууме. Водную фракцию концентрировали и снова растворяли в 4:1 изопропаноле/дихлорметане и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (26,2 мг, 0,044 ммоль, 21,04% выход). ЖХ/МС: m/z 487,1 $(M+H)^+$, 0,7 мин (время удерживания).

Пример 155

3-(3-((2-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты

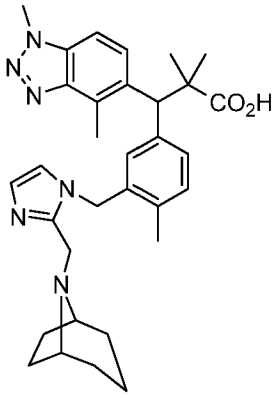


К раствору метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (0,100 г, 0,195 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли 7-((1H-имидазол-2-ил)метил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан (0,035 г, 0,195 ммоль) и DIEA (0,136 мл, 0,780 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь нагревали до 55°C в течение 4 часов. Растворитель концентрировали и остаток снова растворяли в N,N-диметилформамиде (DMF) (4,00 мл). Добавляли гидрид натрия (0,023 г, 0,585 ммоль) и перемешивали при 45°C в течение 18 часов. Растворитель затем концентрировали. Остаток снова растворяли в метаноле (1 мл)

тетрагидрофуране (ТГФ) (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (0,019 г, 0,780 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. Реакционную смесь нагревали до 45°C, после этого добавляли дополнительное количество LiOH (0,023 г, 0,975 ммоль и нагревание продолжали в течение 6 часов. Реакционную смесь затем переносили в микроволновой реакционный сосуд и нагревали до 150°C в течение 1 часа. Растворитель затем концентрировали, остаток снова растворяли в DMSO и подкисляли при помощи TFA. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в нейтральных условиях и затем кислотных условиях с получением указанного в заголовке соединения. (0,045 г, 35% выход) ЖХ-МС m/z 526 $(M+H)^+$, 0,68 мин (время удерживания).

Пример 156

3-(3-((2-(8-Азабицикло[3.2.1]октан-8-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты

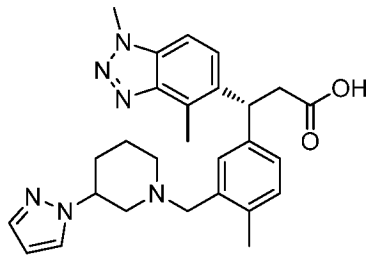


К раствору метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (0,100 г, 0,195 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли 8-((1H-имидазол-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан (0,037 г, 0,195 ммоль) и DIEA (0,136 мл, 0,780 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель концентрировали и остаток снова растворяли в N,N-диметилформамиде (DMF) (4,00 мл). Добавляли гидрид натрия (0,023 г, 0,585 ммоль) и перемешивали при 45°C в течение 18 часов. Растворитель затем концентрировали. Остаток снова растворяли в

метаноле (1 мл), тетрагидрофуране (ТГФ) (1 мл) и воде (1 мл) и добавляли LiOH (0,019 г, 0,780 ммоль) и нагревали до 45°C в течение 25 часов. Реакционную смесь затем переносили в микроволновой реакционный сосуд и нагревали до 150°C в течение 1 часа. Растворитель затем концентрировали, остаток снова растворяли в DMSO и подкисляли при помощи TFA. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в нейтральных условиях и затем в кислотных условиях с получением указанного в заголовке соединения. (0,065 г, 50 выход%) ЖХ-МС m/z 541 $(M+H)^+$, 0,71 мин (время удерживания).

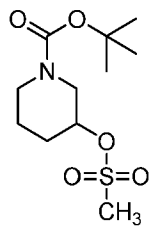
Пример 157

(3R)-3-(3-((3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота (изомер 1)



ИЗОМЕР 1

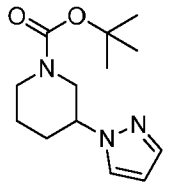
трет-Бутил 3-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил 3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (5 г, 24,84 ммоль) растворяли в дихлорметане (83 мл). Затем добавляли триэтиламин (5,17 мл, 37,3 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C (баня лед/вода). После этого добавляли метансульфонилхлорид (2,115 мл, 27,3 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 16 часов по мере таяния ледяной бани. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (2×10 мл), водой (10 мл), насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного

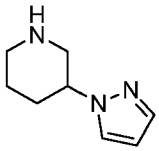
указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (6,6521 г, 96%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 280,1 $(M+H)^+$, 0,80 (время удерживания).

трет-Бутил 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



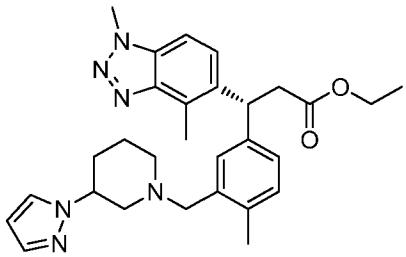
1H-Пиразол (0,975 г, 14,32 ммоль) растворяли в DMF (35,8 мл). Смесь охлаждали до 0°C (баня лед/вода). После этого добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (0,573 г, 14,32 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, после этого добавляли трет-бутил 3-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (2 г, 7,16 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 72 часов. Часть (приблизительно половину) реакционной смеси нагревали в микроволновом реакторе при 100°C (высокое поглощение) в течение 1 часа. Две реакционные смеси (в условиях температуры окружающей среды и условиях микроволнового нагрева) объединяли и гасили путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (5 мл). Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и воде (10 мл). Органический слой промывали водой (3×10 мл), насыщенным раствором NaCl (10 мл) и сушили ($MgSO_4$) с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество объединяли с неочищенным веществом из другой партии, полученным таким же способом, как описано выше (другую партию получали в масштабе 1 г мезилата). Объединенные неочищенные продукты очищали на картридже с диоксидом кремния (40 г) на системе Combiflash Companion, элюируя при 40 мл/мин с градиентом от 100% гексана до 100% этилацетата в течение 45 мин, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,5808 г, 21,5% в целом). ЖХ-МС m/z 252,1 $(M+H)^+$, 0,85 (время удерживания).

3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин, гидрохлорид



трет-Бутил 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0,5808 г, 2,311 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл). После этого добавляли 4 М HCl в диоксане (3,47 мл, 13,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 2 часа добавляли дополнительное количество 4 М HCl в диоксане (3 мл, 12,00 ммоль) и добавляли 1,4-диоксан (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды еще в течение 16 часов (в целом 18 часов перемешивания). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин гидрохлорида в виде белого твердого вещества (0,3727 г, 86% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 151,9 $(M+H)^+$, 0,30 (время удерживания).

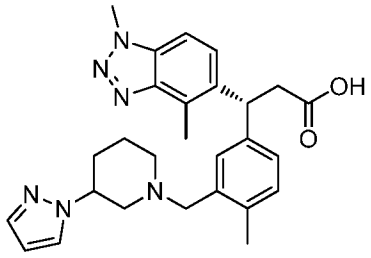
(3R)-Этил 3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



3-(1H-Пиразол-1-ил) пиперидин гидрохлорид (0,099 г, 0,527 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (2,174 мл). Затем добавляли DIEA (0,608 мл, 3,48 ммоль). После этого добавляли (R)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (0,1678 г, 0,435 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C (высокое поглощение) в течение 1 часа. Растворитель удаляли с получением неочищенного (3R)-этил 3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил) пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (0,4632 г, 213%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 501,3 $(M+H)^+$, 0,77 (время удерживания).

(3R)-3-(3-((3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота (изомер 1)

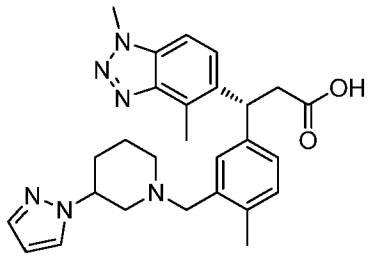


ИЗОМЕР 1

(3R)-Этил 3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (0,4632 г, 0,925 ммоль) растворяли в метаноле (3,08 мл). Затем добавляли 1 М NaOH (3,70 мл, 3,70 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C (высокое поглощение) в течение 20 мин. Смесь подкисляли до pH 4-5 (1 М HCl). Неочищенную смесь диастереомеров очищали ахиральной обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в условиях использования муравьиной кислоты (0,1%). Нужные фракции собирали и концентрировали. Очищенную смесь диастереомеров затем разделяли хиральной СКФХ (сверхкритической флюидной хроматографией). Нужные фракции концентрировали с получением изомера 1 (0,0447 г, 10,22% выход). ЖХ-МС m/z 473,4 $(M+H)^+$, 0,63 (время удерживания).

Пример 158

(3R)-3-(3-((3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (изомер 2)

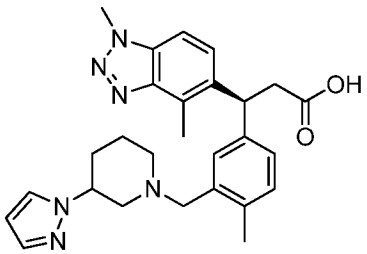


ИЗОМЕР 2

Это другой изомер (изомер 2), полученный в результате разделения диастереомеров (3R)-3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты. Нужные фракции, полученные выше в результате СКФХ разделения, объединяли с получением изомера 2 (0,0402 г, 9,19%). ЖХ-МС m/z 473,4 $(M+H)^+$, 0,61 (время удерживания).

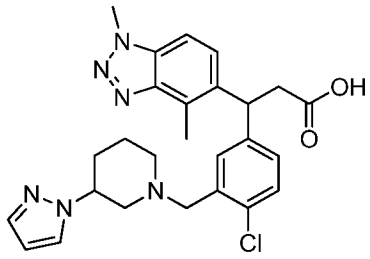
Соединение в Таблице 16 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения (3R)-3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (изомер 1), из (S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенила). Как должно быть понятно специалистам в данной области, этот аналогичный пример может включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 16

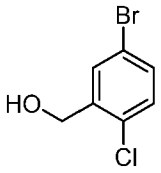
Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
Пример 159	 ИЗОМЕР 1	(3S)-3-(3-((3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота (изомер 1)	473,4	0,62

Пример 160

3-(3-((3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-хлорфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

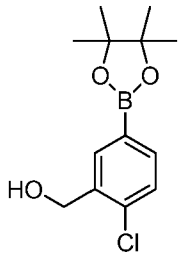


(5-Бром-2-хлорфенил)метанол



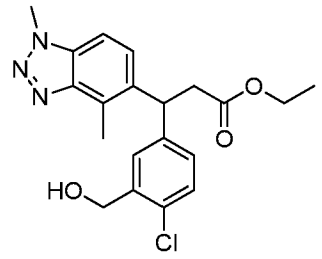
5-бром-2-хлорбензойную кислоту (2,5 г, 10,62 ммоль) растворяли в ТГФ (53,1 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Затем медленно добавляли BH_3.ТГФ (1,0 М в ТГФ) (26,5 мл, 26,5 ммоль) и светло-желтую реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 22 часов. К реакционной смеси медленно добавляли этанол (2 мл), с последующим добавлением воды (4 мл). Смесь разбавляли водой (20 мл) и этилацетатом (35 мл). Добавляли снова воду (10 мл; 30 мл в целом). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2×10 мл), насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Это неочищенное вещество перекристаллизовывали из дихлорметана и фильтрат, полученный в результате перекристаллизации, концентрировали и очищали на картридже с диоксидом кремния (40 г), используя систему Combiflash Companion, элюируя при 40 мл/мин с градиентом от 100% гексана до 40% этилацетата в течение 20 мин. Чистые продукты, полученные в результате перекристаллизации и очистки на силикагеле, объединяли с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,6319 г, 69,4%). ЖХ-МС m/z 203,0 $(M-OH)^+$, 0,79 (время удерживания).

(2-Хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол



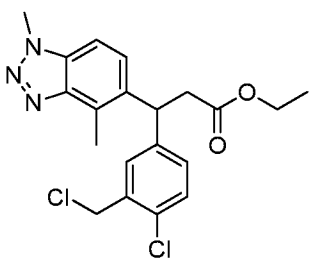
(5-бром-2-хлорфенил)метанол (0,5 г, 2,258 ммоль) растворяли в DMF (9 мл). Затем добавляли бис(пинаколато)дибор (0,688 г, 2,71 ммоль) и смесь перемешивали. Быстро добавляли ацетат калия (0,665 г, 6,77 ммоль), с последующим добавлением $PdCl_2$ (dppf) (0,050 г, 0,068 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C (высокое поглощение) в течение 1 часа. Эту процедуру осуществляли еще два раза, с получением двух дополнительных партий таким же способом, как указано выше. Вещество из всех трех партий объединяли и объединенную реакционную смесь концентрировали. Остаток поглощали в этилацетат (100 мл) и фильтровали через короткую пробку из целита (1,5 г). Полученные черные твердые вещества удаляли. Фильтрат переносили в делительную воронку и промывали водой (4×10 мл осторожно). Органический слой затем промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушили ($MgSO_4$) и фильтровали. Первоначальная попытка очистить объединенное неочищенное вещество на силикагеле, используя систему Combiflash Companion (40 г колонка, 40 мл/мин скорость потока, градиент от 100% гексана до 50% этилацетата в течение 23 мин) не дала чистый продукт. Фракции снова объединяли и неочищенное вещество адсорбировали на isolute и снова очищали на картридже с диоксидом кремния (40 г), используя систему Combiflash Companion, элюируя при 40 мл/мин с градиентом от 100% гексана до 60% ацетона в течение 45 мин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,6382 г, 40,2%). ЖХ-МС m/z 251,0 $(M-OH)^+$, 0,97 (время удерживания).

Этил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



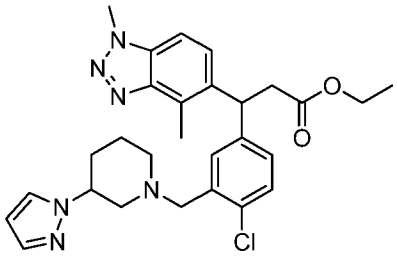
К суспензии (2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола (1,098 г, 4,09 ммоль), (E)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (3,31 г, 13,49 ммоль) и хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I)димера (0,202 г, 0,409 ммоль) в воде (24 мл) и 1,4-диоксане (9 мл) при температуре окружающей среды добавляли триэтиламин (1,140 мл, 8,18 ммоль). Смесь нагревали до 75°C в течение 2 часов, затем до 95°C в течение 2,5 часа. Реакцией смеси давали охладиться до температуры окружающей среды. Смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и водой (10 мл). Органический слой осторожно промывали водой (10 мл), насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Первоначальная попытка очистить неочищенное вещество на силикагеле, используя систему Combiflash Companion (40 г колонка, 40 мл/мин скорость потока, градиент от 100% гексана до 100% этилацетата в течение 80 мин) не дала чистый продукт. Фракции снова объединяли и неочищенное вещество адсорбировали на isolute и снова очищали на картридже с диоксидом кремния (24 г), используя систему Combiflash Companion, элюируя при 30 мл/мин с градиентом от 100% гексана до 50% 3:1 этилацетат:этанол в течение 65 мин, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (0,6382 г, 40,2%). ЖХ-МС m/z 388,2 $(M+H)^+$, 0,87 (время удерживания).

Этил 3-(4-хлор-3-(хлорметил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



Этил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (0,3 г, 0,773 ммоль) растворяли в DCM (2,5 мл). Добавляли тионилхлорид (0,113 мл, 1,547 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 минут. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество тионилхлорида (0,052 мл, 0,712 ммоль), смесь перемешивали еще в течение 20 минут. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного этил 3-(4-хлор-3-(хлорметил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата) (0,3545 г, 113% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 406,2 $(M+H)^+$, 1,12 (время удерживания).

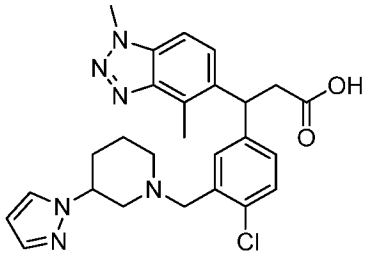
Этил 3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-хлорфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин гидрохлорид (0,02 г, 0,106 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2 мл). К этой смеси добавляли DIEA (0,060 мл, 0,345 ммоль), с последующим добавлением этил 3-(4-хлор-3-(хлорметил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (0,035 г, 0,086 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 90°C (высокое поглощение) в течение 30 мин. Добавляли дополнительное количество 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин гидрохлорида (0,005 г, 0,026 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C (высокое поглощение) в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного этил 3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-хлорфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (0,0861 г, 192% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 521,4

$(M+H)^+$, 0,75 (время удерживания).

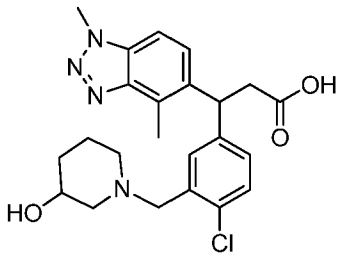
3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-хлорфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты



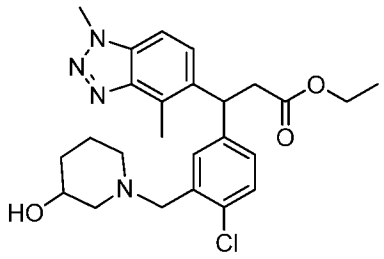
Этил 3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил) пиперидин-1-ил)метил)-4-хлорфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (0,0861 г, 0,165 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл). Затем добавляли 2,5 M NaOH (0,276 мл, 0,689 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C (высокое поглощение) в течение 20 мин. Смесь подкисляли до pH=3 при помощи 1M HCl, затем концентрировали. Остаток растворяли в DMSO (1 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в условиях использования муравьиной кислоты (0,1%). Это давало указанное в заголовке соединение (0,01652 г, 37,5% выход). ЖХ-МС m/z 493,3 $(M+H)^+$, 0,65 (время удерживания).

Пример 161

3-(4-хлор-3-((3-гидроксипиперидин-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота

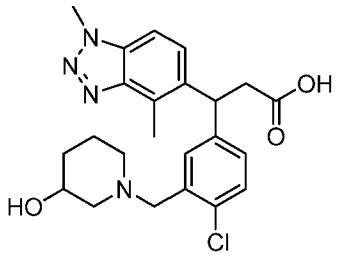


Этил 3-(4-хлор-3-((3-гидроксипиперидин-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



Пиперидин-3-ол (0,025 г, 0,246 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2 мл). К этой смеси добавляли добавляли DIEA (0,086 мл, 0,492 ммоль). Затем добавляли этил 3-(4-хлор-3-(хлорметил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (0,05 г, 0,123 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C (высокое поглощение) в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением неочищенного этил 3-(4-хлор-3-((3-гидроксипиперидин-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (0,0898 г, 155% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z 471,5 $(M+H)^+$, 0,67 (время удерживания).

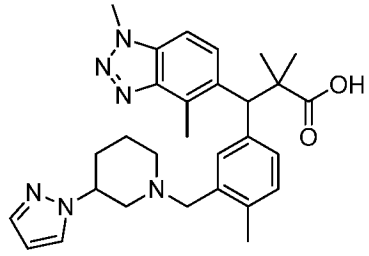
3-(4-хлор-3-((3-гидроксипиперидин-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота



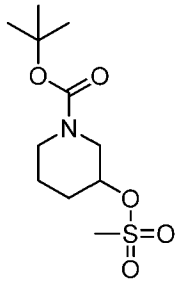
Этил 3-(4-хлор-3-((3-гидроксипиперидин-1-ил)метил) фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (0,0898 г, 0,184 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл). Затем добавляли 2,5 M NaOH (0,394 мл, 0,984 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C (высокое поглощение) в течение 20 мин. Смесь подкисляли до pH=3 при помощи 1 M HCl, затем концентрировали. Остаток растворяли в 1 мл DMSO, фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в нейтральных условиях с получением указанного в заголовке соединения (0,0181 г, 33,2% выход). ЖХ-МС m/z 443,5 $(M+H)^+$, 0,58 (время удерживания).

Пример 162

3-(3-((3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота

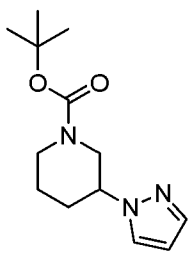


Трет-бутил 3-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,05 г, 5,22 ммоль) и триэтиламина (0,792 г, 7,83 ммоль) в дихлорметане (DCM) (50 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,657 г, 5,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C - 25°C в течение 3 часов. Затем смесь промывали водой (3×50 мл) и HCl (1M), (50 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил 3-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (1,20 г, 3,87 ммоль, 74,1% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 302,1 $(M+Na)^+$, 1,54 мин (время удерживания)

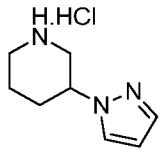
Трет-бутил 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 1H-пиразола (0,585 г, 8,59 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (10 мл) добавляли гидрид натрия (0,309 г,

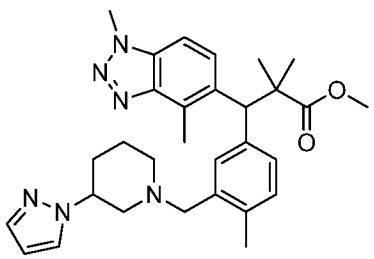
12,89 ммоль) небольшими порциями при 0°C. Смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли трет-бутил 3-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (1,20 г, 4,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Затем смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали при помощи EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×30 мл), насыщенным солевым раствором (2×30 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc:петролейный эфир=1:5) с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (222 мг, 0,786 ммоль, 18,30% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС m/z 252,2 $(M+H)^+$, 1,61 мин (время удерживания)

3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин гидрохлорид



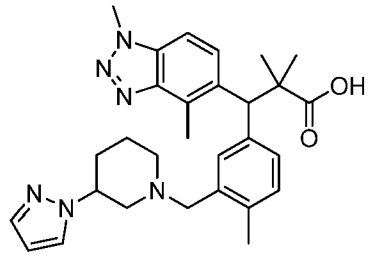
К раствору трет-бутил 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (222 мг, 0,883 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли хлористый водород (292 мг, 8,00 ммоль) в 1,4-диоксане (705 мг). Реакционную смесь перемешивали при 25°C под защитой N_2 в течение 2 часов. Твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин гидрохлорида (160 мг, 0,836 ммоль, 95% выход) в виде белого твердого вещества.

Метил 3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин гидрохлорида (100 мг, 0,535 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (10 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (323 мг, 2,501 ммоль), с последующим добавлением раствора метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (100 мг, 0,250 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Затем смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl (10 мл), экстрагировали при помощи EtOAc (3×20 мл), промывали водой (2×20 мл), насыщенным раствором NaCl (20 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (85 мг, 0,149 ммоль, 59,4% выход) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 515,2 $(M+)^+$, 1,54 мин (время удерживания).

3-(3-((3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота

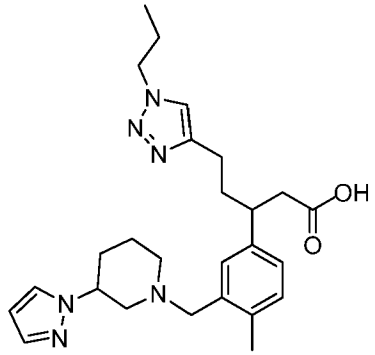


К раствору метил 3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (85 мг, 0,165 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) добавляли гидроксид лития (39,6 мг, 1,652 ммоль) в воде (1 мл) и этиленгликоле (3,00 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 125°C (высокое поглощение) в течение 4 часов. Затем органический растворитель удаляли. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,05%NH_4HCO_3/H_2O: CH_3CN=5~95%) с получением указанного в

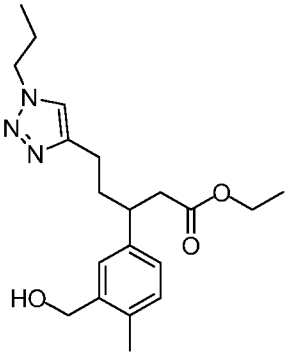
заголовке соединения 3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (15 мг, 0,029 ммоль, 17,60% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 501,3 $(M+H)^+$, 1,56 мин (время удерживания).

Пример 163

3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота, соль муравьиной кислоты



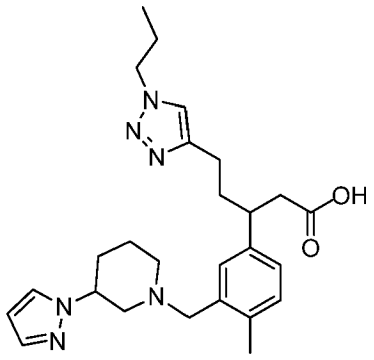
Этил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат



К раствору (E)-этил 5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноата (300 мг, 1,264 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (2 мл) добавляли триэтиламин (0,264 мл, 1,896 ммоль), (2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол (314 мг, 1,264 ммоль) и хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) димер (34,9 мг, 0,071 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали до 75°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь удаляли из нагревательного устройства и фильтровали через слой целита. Фильтрат затем концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке

соединения в виде желтого масла. (340 мг, 45,6% выход) ЖХ-МС m/z 360 $(M+H)^+$, 0,90 мин (время удерживания).

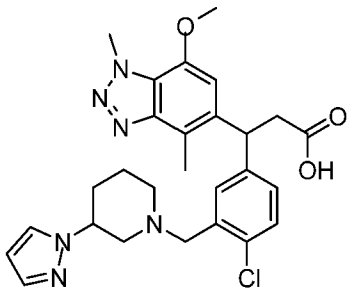
3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота, соль муравьиной кислоты



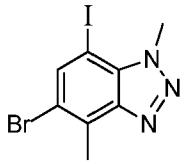
К раствору этил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (170 мг, 0,288 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5 мл) добавляли тионилхлорид (0,042 мл, 0,577 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель затем удаляли путем выпаривания и остаток снова растворяли в N,N-диметилформамиде (DMF) (5 мл). К этому раствору добавляли DIEA (0,202 мл, 1,154 ммоль) и 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин (65,4 мг, 0,433 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение 18 часов. К реакционной смеси добавляли LiOH (34,5 мг, 1,442 ммоль) и воде (5,00 мл) и нагревали до 60°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали и подкисляли муравьиной кислотой. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла. (91,7 мг, 66,3% выход) ЖХ-МС m/z 465 $(M+H)^+$, 0,68 мин (время удерживания).

Пример 164

3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-хлорфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

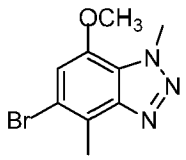


5-Бром-7-иод-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол



Периодат натрия (0,378 г, 1,769 ммоль) суспендировали в перемешиваемой смеси уксусной кислоты (2 мл) с Ac_2O (2,98 мл, 31,5 ммоль), охлажденной до 5-10°C. Очень медленно добавляли по каплям концентрированную H_2SO_4 (1,792 мл, 33,6 ммоль). Затем добавляли 5-бром-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол (1 г, 4,42 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 16 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, содержащую ранее растворенный Na_2SO_3. Через 15 минут собранный осадок обрабатывали EtOAc и раствором Na_2SO_3. Неочищенный продукт затем очищали на картридже с диоксидом кремния (40 г), используя систему Combiflash Companion, элюируя при 40 мл/мин с градиентом от 100% гексана до 80% EtOAc/гексан в течение 35 мин, с получением 286 мг (18,34%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z 351,9, 353,9 $(M+H)^+$, 1,03 (время удерживания).

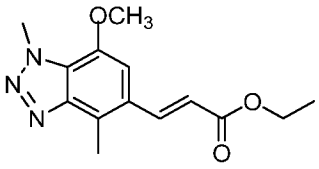
5-Бром-7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол



К раствору 5-бром-7-иод-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (286 мг, 0,813 ммоль) в метаноле (5 мл) при температуре окружающей среды добавляли иодид меди(I) (77 мг, 0,406 ммоль) и Cs_2CO_3 (530 мг, 1,625 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 40 минут. Растворитель

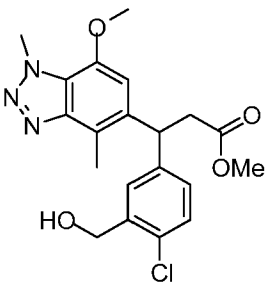
выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт затем очищали на картридже с диоксидом кремния (12 г), используя систему Combiflash Companion, элюируя при 20 мл/мин с градиентом от 100% гексана до 80% EtOAc/гексан в течение 35 мин, с получением 68 мг (32,7%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z 256,1, 258,0 $(M+H)^+$, 0,91 (время удерживания).

(E)-Этил 3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат,



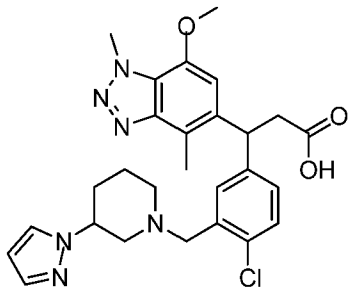
К раствору 5-бром-7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (1000 мг, 3,90 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (20 мл) добавляли этилакрилат (2346 мг, 23,43 ммоль), три-о-толилфосфин (357 мг, 1,171 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2019 мг, 15,62 ммоль) и ацетат палладия(II) (131 мг, 0,586 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 110°C в течение 1 часа. Добавляли воду для гашения реакции. Добавляли этилацетат и слои разделяли. Водный слой экстрагировали один раз этилацетатом и объединенные органические слои промывали один раз насыщенным солевым раствором. Органический слой концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали на картридже с диоксидом кремния (40 г), используя систему Combiflash Companion, элюируя при 30 мл/мин с градиентом от 100% гексана до 80% EtOAc/гексан в течение 35 мин, с получением 950 мг (88%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z 276,0 $(M+H)^+$, 0,97 (время удерживания).

Метил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору (E)-метил 3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (261 мг, 1 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) добавляли (2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол (403 мг, 1,500 ммоль), триэтиламин (0,558 мл, 4,00 ммоль) и $[Rh(cod)Cl]_2$ (24,65 мг, 0,050 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C и при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением продукта метил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (119,9 мг, 0,297 ммоль, 29,7% выход). ЖХ-МС m/z 404,3 $(M+H)^+$, 0,88 мин (время удерживания).

3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-хлорфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота, соль муравьиной кислоты

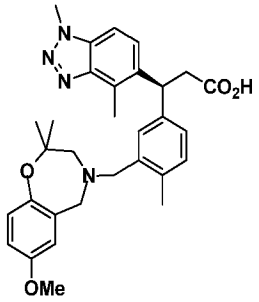


К раствору метил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (60,6 мг, 0,15 ммоль) в дихлорметане (0,50 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,022 мл, 0,300 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ацетонитриле (1,5 мл), с последующим добавлением 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидина (34,0 мг, 0,225 ммоль), иодида натрия (11,24 мг, 0,075 ммоль) и K_2CO_3 (41,5 мг, 0,300 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 21 часа и затем фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали при помощи MeCN (2 мл). Объединенные фильтрат упаривали в вакууме затем растворяли в метаноле (1,5 мл), затем добавляли NaOH (3 N)

(0,250 мл, 0,750 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 20 мин и затем подкисляли при помощи HCl (3 N) до pH 4-5, упаривали в вакууме и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, с получением продукта 3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-хлорфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты, соли муравьиной кислоты (53,1 мг, 0,094 ммоль, 62,9% выход). ЖХ-МС m/z 523,3 $(M+H)^+$, 0,76 мин (время удерживания).

Пример 165

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль 0,5 муравьиной кислоты



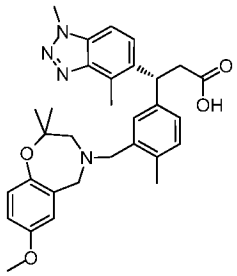
К смеси 7-метокси-2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорида (0,133 г, 0,544 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли K_2CO_3 (0,075 г, 0,544 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 17 часов, затем фильтровали и концентрировали, затем фильтровали добавляли ацетонитрил (4 мл) и фильтровали с получением раствора промежуточного соединения.

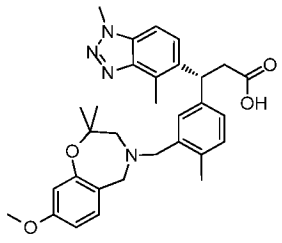
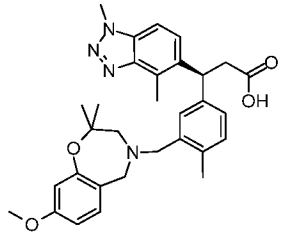
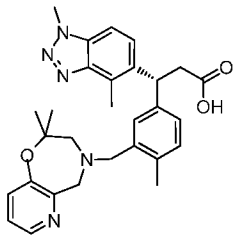
К смеси (S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (0,100 г, 0,272 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,040 мл, 0,544 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 мин и затем концентрировали, затем фильтровали, добавляли указанный выше раствор промежуточного соединения и DIEA (0,190 мл, 1,089 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь

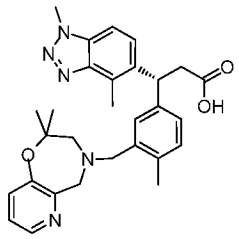
концентрировали и остаток растворяли в метаноле (4 мл). Добавляли NaOH (3,0 N) (0,726 мл, 2,177 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 20 мин и затем нейтрализовали при помощи HCl (2 N) до pH~6, затем концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (муравьиная кислота в качестве модификатора), с получением указанного в заголовке соединения (69,5 мг, 0,126 ммоль, 46,3% выход). ЖХ/МС: m/z 529,2 $(M+H)^+$, 0,86 мин (время удерживания).

Соединения в Таблице 17 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения (S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 17

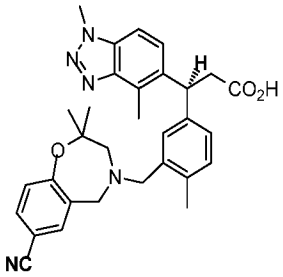
Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
166		(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота	529,2	0,86

167		(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((8-метокси-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота	529,2	0,87
168		(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((8-метокси-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота	529,3	0,87
169		(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль 0,5 муравьиной кислоты	500,4	0,86

170		(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота, соль 0,5 муравьиной кислоты	500,4	0,85

Пример 171

rel-(R)-3-(3-((7-Циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота



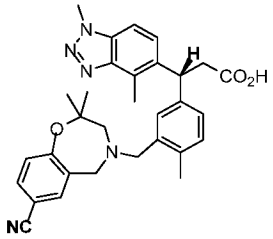
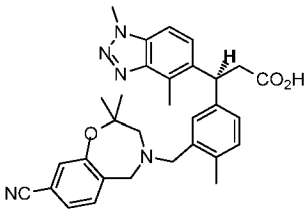
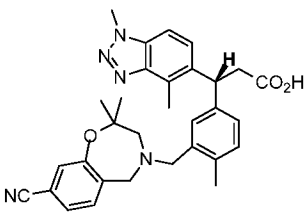
К смеси 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбонитрил гидрохлорида (107 мг, 0,450 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли K_2CO_3 (83 мг, 0,600 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем концентрировали. Полученный остаток добавляли в ацетонитрил (4 мл) и тетрагидрофуран (1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин и фильтровали с получением раствора промежуточного соединения.

К смеси этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (110 мг, 0,3 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,044 мл, 0,600 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, затем

концентрировали и затем добавляли указанный выше раствор промежуточного соединения и DIEA (0,210 мл, 1,200 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 часа, затем добавляли снова DIEA (0,105 мл, 0,600 ммоль), затем нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, затем растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли NaOH (3 N) (0,800 мл, 2,400 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 60°C в течение 20 мин. Реакционную смесь подкисляли при помощи HCl (3 N) до pH 4~5, концентрировали, очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (муравьиная кислота в качестве модификатора), затем хиральной СКФХ (Колонка: Chiralpak AD 20×250мм, 5 мкм; Сорастворитель: 25% EtOH; Скорость потока: 50 г/мин; обратное давление: 100 бар), с получением указанного в заголовке соединения (31,8 мг, 0,061 ммоль, 20,24% выход). ЖХ/МС: m/z 524,5 $(M+H)^+$, 0,90 мин (время удерживания).

Соединения в Таблице 18 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения rel-(R)-3-(3-((7-циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

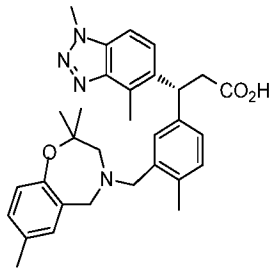
Таблица 18

Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
172		rel-(S)-3-(3-((7-Циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота	524,6	0,90
173		rel-(R)-3-(3-((8-Циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота	524,6	0,92
174		rel-(S)-3-(3-((8-Циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-	524,5	0,92

		метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота		

Пример 175

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,7-триметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота

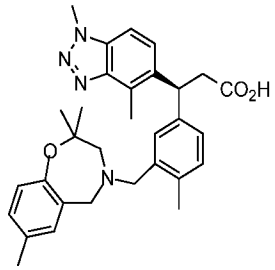
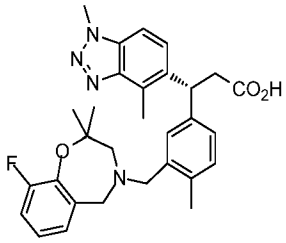
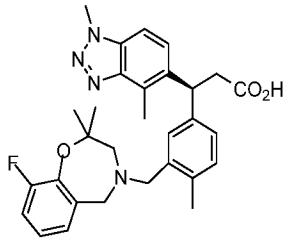


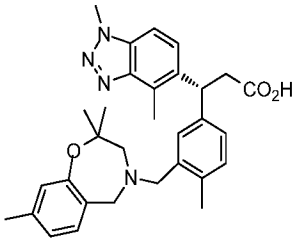
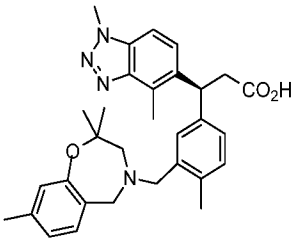
К смеси 2,2,7-триметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорида (0,044 г, 0,194 ммоль) в ацетонитриле (2,59 мл) добавляли DIEA (0,181 мл, 1,037 ммоль) и (R)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (0,05 г, 0,130 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов, затем нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 60 мин. Реакционную смесь концентрировали, затем растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли NaOH (6 M) (0,166 мл, 1,037 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 90°C в течение 30 мин и подкисляли до pH 4~5 при помощи HCl (1 N), затем концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением указанного в заголовке соединения (20,2 мг, 0,039 ммоль, 30,4% выход). ЖХ/МС: m/z 513,5 $(M+H)^+$, 0,94 мин (время удерживания).

Соединения в Таблице 19 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения (R)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,7-триметил-2,3-

дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

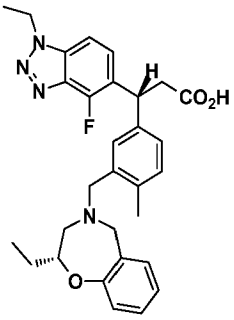
Таблица 19

Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС [M+H]+	Время удерживания (мин)
176		(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,7-триметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота	513,5	0,95
177		(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((9-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота	517,4	0,93
178		(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((9-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая	517,4	0,94

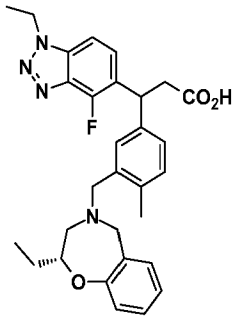
		кислота		
179		(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,8-триметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота	513,5	0,94
180		(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,8-триметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота	513,5	0,94

Пример 181

rel-(R)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота

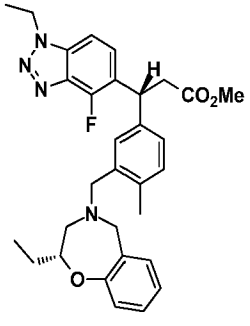


3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота



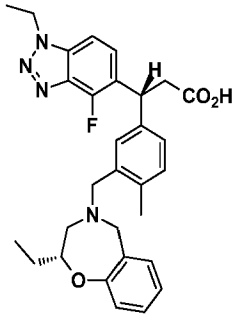
К суспензии (E)-бензил 3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (500 мг, 1,537 ммоль), (R)-2-этил-4-(2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (657 мг, 1,614 ммоль) и $[RhCl(cod)]_2$ (76 мг, 0,154 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли триэтиламин (0,643 мл, 4,61 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь пропускали через целит и промывали при помощи EtOAc. Органический слой собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Смесь очищали хроматографией на силикагеле. Это промежуточное соединение снова растворяли в MeOH (8 мл). Добавляли LiOH (221 мг, 9,22 ммоль) и нагревали при 60°C в течение 1,5 часа. Растворитель удаляли. Добавляли 6 N HCl до pH~1. Добавляли 1 мл DMSO. Реакционную смесь концентрировали и затем очищали препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях (с использованием 0,1% TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 0,774 ммоль, 50,4% выход). ЖХ/МС: m/z 517,4 $(M+H)^+$, 0,86 мин (время удерживания).

Метил rel-(R)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К смеси 3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (400 мг, 0,774 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли H_2SO_4 (конц.) (0,413 мл, 7,74 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 23 часов, затем гасили при помощи Na_2CO_3 (615 мг, 5,81 ммоль), разбавляли при помощи EtOAc (20 мл) и фильтровали. Фильтрат сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, затем очищали хиральной СКФХ (Колонка: Chiralpak IA 20×250мм, 5 мкм; Сорастворитель: 30% MeOH:IPA 1:1; Скорость потока: 50 г/мин; Обратное давление: 100 бар) с получением указанного в заголовке соединения (112,4 мг, 0,212 ммоль, 27,4% выход). ЖХ/МС: m/z 531,3 $(M+H)^+$, 1,01 мин (время удерживания).

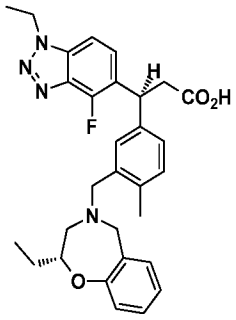
rel-(R)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота



К раствору метил rel-(R)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (110 мг, 0,207 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли NaOH (3,0 N) (0,345 мл, 1,036 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 20 мин, затем подкисляли при помощи HCl (3,0 N) (0,345 мл, 1,036 ммоль), концентрировали и экстрагировали при помощи DCM (3×3 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (106,8 мг, 0,207 ммоль, 100% выход). ЖХ/МС: m/z 517,3 $(M+H)^+$, 0,86 мин (время удерживания).

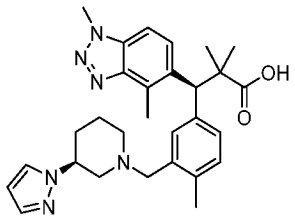
Соединения в Таблице 20 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения rel-(R)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 20

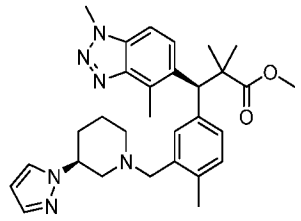
Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
182		rel-(S)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота	517,4	0,86

Пример 183

(S)-3-(3-(((S)-3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота

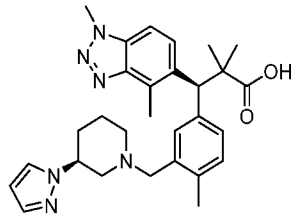


(S)-Метил 3-(3-(((S)-3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



К смеси 3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин гидрохлорида (0,2645 г, 1,409 ммоль) в ацетонитриле (10,38 мл) добавляли DIEA (1,450 мл, 8,30 ммоль) и (S)-метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (0,415 г, 1,038 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (нейтральные условия), затем снова очищали хиральной СКФХ (Колонка: Chiralpak IA 20×250мм, 5 мкм; Сорастворитель: 20% IPA; Скорость потока: 50 г/мин; Обратное давление: 100 бар), с получением указанного в заголовке соединения (0,124 г, 0,241 ммоль, 23,22% выход). ЖХ/МС: m/z 515,4 $(M+H)^+$, 0,89 мин (время удерживания).

(S)-3-(3-(((S)-3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота

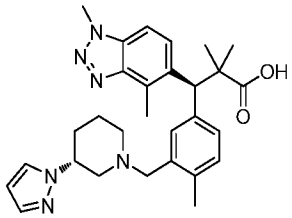


Смесь (S)-метил 3-(3-(((S)-3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (0,124 г, 0,241 ммоль) в метаноле (4,82 мл) и гидроксида натрия (2 N) (0,602 мл, 1,205 ммоль) нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли снова гидроксид натрия (2 N) (0,361 мл, 0,723 ммоль), затем нагревали в микроволновом реакторе при 135°C в течение 1 часа два раза. Реакционную смесь подкисляли при помощи HCl (1 N) до pH 4~5, затем концентрировали. Полученный остаток экстрагировали

этилацетатом (4×2 мл) и фильтровали. Объединенный органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (88,3 мг, 0,176 ммоль, 73,2% выход). ЖХ/МС: m/z 501,3 $(M+H)^+$, 0,86 мин (время удерживания).

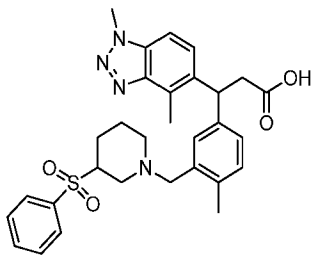
Соединения в Таблице 21 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения (S)-3-(3-(((S)-3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 21

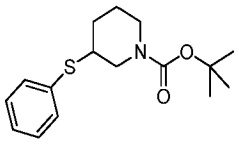
Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
184		(S)-3-(3-(((R)-3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	501,3	0,84

Пример 185

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((3-(фенилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота

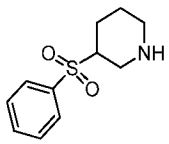


трет-Бутил 3-(фенилтио)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси NaH (0,042 г, 1,038 ммоль) в DMF (2,5 мл) в атмосфере азота добавляли бензолтиол (0,085 мл, 0,830 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 мин, затем добавляли трет-бутил 3-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (0,29 г, 1,038 ммоль) в DMF (2,5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, затем нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили при помощи NH_4Cl (2 мл, насыщенный), затем концентрировали. Остаток поглощали в EtOAc (35 мл) и воду (5 мл). После удаления водного слоя органический слой промывали водой (2×10 мл), насыщенным солевым раствором (10 мл) и фильтровали через фазовый разделитель isolute IST (70 мл). Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (0,1201 г, 0,409 ммоль, 39,4% выход). ЖХ/МС: m/z 294,1 $(M+H)^+$, 1,30 мин (время удерживания).

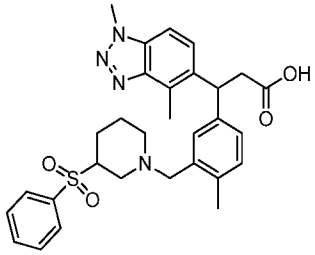
3-(Фенилсульфонил)пиперидин гидрохлорид



К смеси трет-бутил 3-(фенилтио)пиперидин-1-карбоксилата (0,1201 г, 0,409 ммоль) в дихлорметане (2,047 мл) добавляли mCPBA (0,229 г, 1,023 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем добавляли NaOH (1 N) (3 мл), с последующим добавлением DCM (30 мл), и промывали при помощи 1 M NaOH (2×5 мл). Органический слой фильтровали через фазовый разделитель isolute IST (70 мл). Фильтрат концентрировали и остаток растворяли в дихлорметане (2,047 мл), затем добавляли HCl (4 M в диоксане) (1,023 мл, 4,09

ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, затем упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,1116 г, 0,426 ммоль, 104% выход). ЖХ/МС: m/z 226,1 $(M+H)^+$, 0,55 мин (время удерживания).

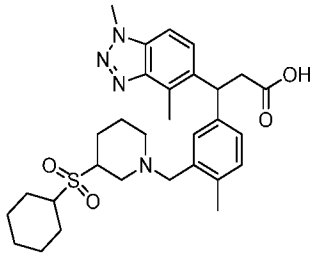
3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((3-(фенилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота



К смеси 3-(фенилсульфонил)пиперидин гидрохлорида (0,044 г, 0,168 ммоль) в ацетонитриле (2,59 мл) добавляли DIEA (0,181 мл, 1,037 ммоль) и этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (0,05 г, 0,130 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 1 часа, затем концентрировали. Полученный остаток растворяли в метаноле (2,5 мл), затем добавляли NaOH (6 N) (0,124 мл, 0,777 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 90°C в течение 30 мин, затем подкисляли до pH~4 при помощи HCl (1 N), концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением указанного в заголовке соединения (36,9 мг, 0,067 ммоль, 52,1% выход). ЖХ/МС: m/z 547,5 $(M+H)^+$, 0,79 мин (время удерживания).

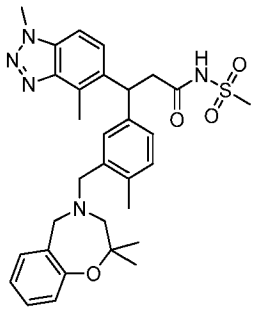
Соединения в Таблице 22 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((3-(фенилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пропановой кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 22

Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
186		3-(3-((3-(Циклогексилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота	553,5	0,82

Пример 187

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-N-(метилсульфонил)пропанамид

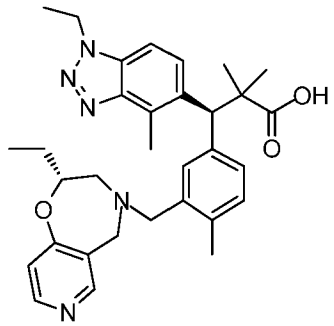


К смеси 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорида (0,055 г, 0,259 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли DIEA (0,362 мл, 2,073 ммоль), затем этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (0,1 г, 0,259 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 часа, затем концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением промежуточного соединения этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-

ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (0,0833 г, 0,158 ммоль, 61,0% выход). Это промежуточного соединение растворяли в метаноле, затем добавляли NaOH (6 N) (0,332 мл, 2,073 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 1 часа, затем подкисляли при помощи HCl (1 N) до pH 4~5 и затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и DCM (4 мл каждого) и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, затем растворяли в DCM (3 мл), затем добавляли EDC (0,04 г, 0,209 ммоль), DMAP (0,022 г, 0,180 ммоль) и DIEA (0,068 мл, 0,389 ммоль) в атмосфере азота. Эту реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, затем добавляли метансульфонамид (0,0283 г, 0,298 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов в атмосфере азота, затем добавляли HCl (1 N) (2 мл). Органический слой отделяли и фильтровали через фазовый разделитель isolute IST (70 мл). Фильтрат упаривали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 0,028 ммоль, 10,72% выход). ЖХ/МС: m/z 576,4 $(M+H)^+$, 0,84мин (время удерживания).

Пример 188

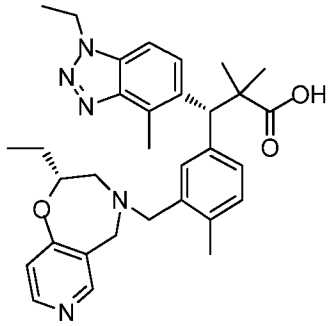
(S)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота



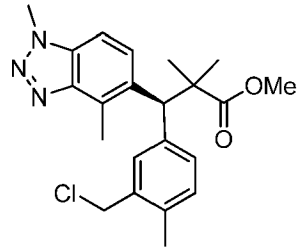
Пример 189

(R)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая

кислота

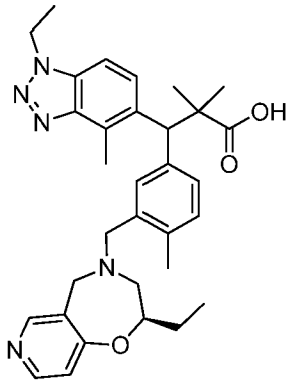


(S)-Метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору (S)-метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (710 мг, 1,861 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при температуре окружающей среды добавляли тионилхлорид (0,272 мл, 3,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 40 мин. Полученную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, 1,875 ммоль, 101% выход). ЖХ-МС m/z 400,2 $(M+H)^+$, 1,21 мин (время удерживания)

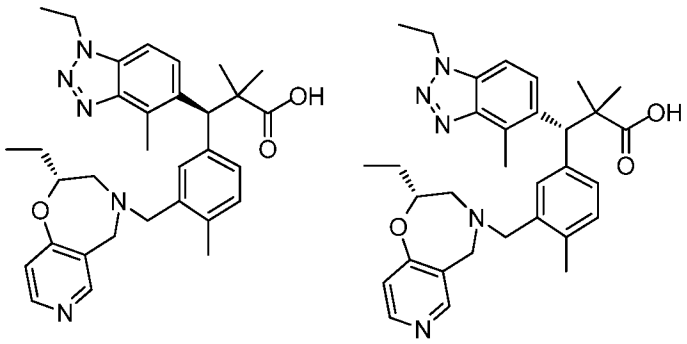
3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота N36149-12



Метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (414 мг, 1 ммоль), (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорид (215 мг, 1,000 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,699 мл, 4,00 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревали до 120°C в микроволновом реакторе Biotage Initiator (высокая мощность) в течение 1 часа. Растворитель затем удаляли под потоком азота при 50°C. Неочищенный продукт снова растворяли в метаноле (2 мл) и воде (1 мл) и добавляли гидроксид лития (479 мг, 20,00 ммоль). Раствор нагревали до 130°C в микроволновом реакторе Biotage Initiator (высокая мощность) в течение 3 часов. К раствору добавляли DMSO (2 мл) и метанол и воду удаляли на вихревом испарителе V-10. DMSO раствор затем подкисляли при помощи 1 N HCl до pH 2. Воду удаляли на вихревом испарителе V-10 и DMSO фильтровали и очищали на ВЭЖХ системе Gilson с использованием муравьиной кислоты в качестве модификатора, с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,462 ммоль, 46,2% выход). ЖХ/МС: m/z 123,4 $(M+H)^+$, 0,12 мин (время удерживания)

(S)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота и **(R)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота**

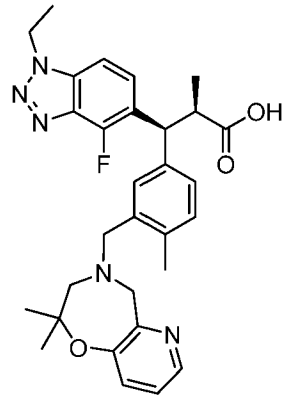


3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту (250

мг, 0,462 ммоль) разделяли хиральной СКФХ (Колонка: Chiralpak IA 20×250мм, 5 мкм; Сорастворитель: 20% EtOH; Скорость потока: 50 г/мин; Обратное давление: 100 бар) с получением отдельного энантиомерно чистого диастереомера (S)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (63 мг, 0,116 ммоль, 25,2% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 4,75 мин) и (R)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (74 мг, 0,137 ммоль, 29,6% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 6,07 мин) ЖХ-МС m/z 542,4 $(M+H)^+$, 0,88 мин (время удерживания). Однако (S)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота была недостаточно чистой. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием 0,1% муравьиной кислоты в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (S)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты, соли муравьиной кислоты (55 мг, 0,094 ммоль, 20,28% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 542,6 $(M+H)^+$, 0,93 мин (время удерживания)

Пример 190

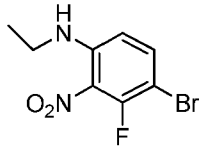
(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота



N-Этил-3-фтор-2-нитроанилин

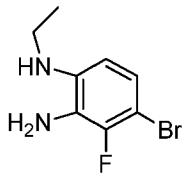
К раствору 1,3-дифтор-2-нитробензола (10 г, 62,9 ммоль) в этаноле (300 мл) медленно добавляли этанамин (47,2 г, 314 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа и затем нагревали до 25°C еще в течение 4 часов. После удаления растворителя остаток очищали хроматографией на силикагеле (80 г, PE/EA= 5%) с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, 43,4 ммоль, 69,1% выход) в виде твердого вещества. ЖХ/МС: m/z 185 $(M+H)^+$, 1,70 мин (время удерживания)

4-Бром-N-этил-3-фтор-2-нитроанилин



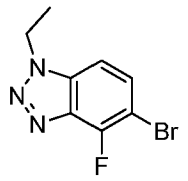
К раствору N-этил-3-фтор-2-нитроанилина (8,0 г, 43,4 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор N-бромсукцинимида (6,19 г, 34,8 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 6 часов. Смесь гасили водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×400 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×100 мл), насыщенным солевым раствором (2×100 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA =12%) с получением указанного в заголовке соединения (8,2 г, 31,2 ммоль, 71,8% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС: m/z 263 $(M+H)^+$ 1,80 мин (время удерживания)

4-Бром-N1-этил-3-фторбензол-1,2-диамин



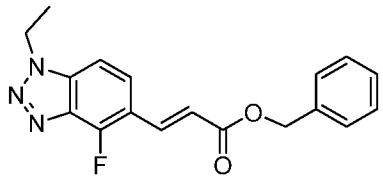
К раствору 4-бром-N-этил-3-фтор-2-нитроанилина (8000 мг, 30,4 ммоль) в этаноле (100 мл) и 1,2-дихлорэтане (DCE) (100 мл) в атмосфере азота при 0°C медленно добавляли никель Ренея (1983 мг, 30,4 ммоль, 90% в вод). Добавляли по каплям гидразингидрат (2,237 мл, 45,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан: этилацетат=4:1) с получением указанного в заголовке соединения (6500 мг, 27,9 ммоль, 92% выход). ЖХ-МС m/z 233,0 $(M+H)^+$ 1,90 (время удерживания)

5-Бром-1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол



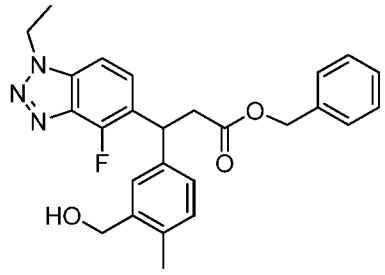
Перемешиваемую суспензию 4-бром-N1-этил-3-фторбензол-1,2-диамина (6,5 г, 27,9 ммоль) и серной кислоты (5,95 мл, 112 ммоль) в воде (300 мл) при 0°C обрабатывали раствором нитрита натрия (2,89 г, 41,8 ммоль) в воде (50 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Смесь при 0°C подщелачивали до pH 8 с использованием 2 N NaOH и экстрагировали при помощи DCM (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×80 мл), насыщенным солевым раствором (2×80 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (120 г, PE/EA=60%) с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г, 21,31 ммоль, 76% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС: m/z 243,9 $(M+H)^+$ 1,63 мин (время удерживания)

(E)-Бензил 3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат



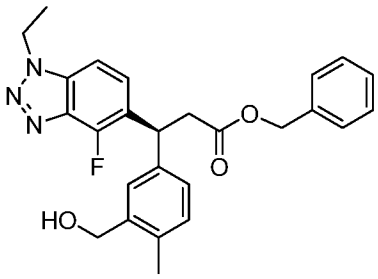
Смесь 5-бром-1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (5,2 г, 21,31 ммоль), бензилакрилата (6,91 г, 42,6 ммоль), диацетоксипалладия (0,239 г, 1,065 ммоль), три-о-толилфосфина (0,648 г, 2,131 ммоль) и триэтиламина (14,85 мл, 107 ммоль) нагревали до 120°C в течение 6 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили при помощи 200 мл этилацетата и затем промывали водой (3×100 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (120 г, элюировали смесью PE:EA=2:1~1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г, 8,30 ммоль, 39,0% выход) в виде твердого вещества. ЖХ/МС m/z 326,3 $(M+H)^+$, 2,02 мин (время удерживания)

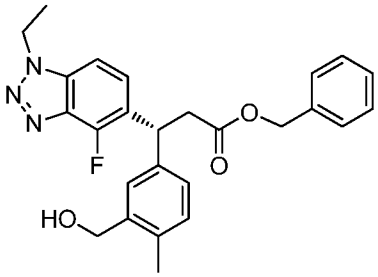
Бензил 3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метил фенил)пропаноат



К раствору (E)-бензил 3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (2,7 г, 8,30 ммоль) в диоксане (40 мл) и воде (20 мл) добавляли (2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол (6,18 г, 24,90 ммоль) и TEA (3,47 мл, 24,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) димер (0,205 г, 0,415 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE:EtOAc=6:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 4,47 ммоль, 53,9% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 448,1 $(M+18)^+$, 2,10(время удерживания)

(S)-Бензил 3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат и **(R)-бензил 3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат**

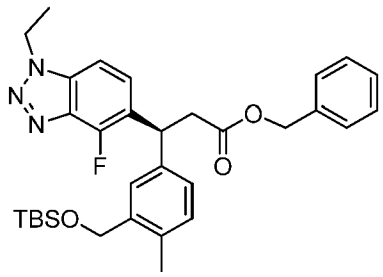




Бензил 3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат (2 г, 4,47 ммоль) разделяли хиральной СКФХ (Колонка: AS-H 20×250мм, 5 мкм; Сорастворитель: CO_2/MeOH(0,1DEA) =85/15; Скорость потока: 80 г/мин; Обратное давление: 100 бар) с получением отдельного энантиомерно чистого (S)-бензил 3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (0,9 г, 2,011 ммоль, 45%) (хиральная СКФХ, время удерживания: 2,4 мин). ЖХ/МС m/z 448,1 $(M+H)^+$, 1,69 (время удерживания) и

(R)-бензил 3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат (0,8 г, 1,788 ммоль, 40%) (хиральная СКФХ, время удерживания: 5,43 мин) ЖХ/МС m/z 448,1 $(M+H)^+$, 1,69 (время удерживания)

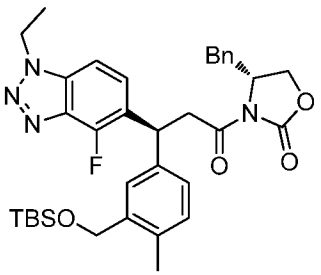
(S)-бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору (S)-бензил 3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (4000 мг, 8,94 ммоль) в дихлорметане (50

мл) на ледяной бане добавляли имидазол (669 мг, 9,83 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (1617 мг, 10,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 часов. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×10 мл) и насыщенным солевым раствором (2×8 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (80 г, PE:EA=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (4100 мг, 6,93 ммоль, 78% выход) в виде твердого вещества. ЖХ/МС m/z 562,1 $(M+H)^+$, 2,12 (время удерживания)

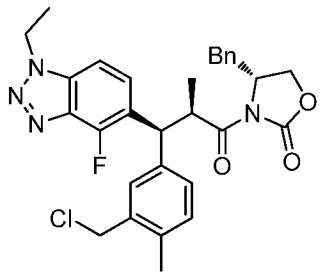
(R)-4-бензил-3-((S)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноил)оксазолидин-2-он



(S)-Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (640 мг, 1,139 ммоль) и Et_3N (0,476 мл, 3,42 ммоль) в этилацетате (20 мл) пропускали через 10% Pd-C картридж при 1 мл/мин в проточном аппарате гидрирования H-cube, установленном на полное гидрирование. Через 40 мин растворитель удаляли и остаток растворяли в тетрагидрофуране (10,00 мл). Добавляли ди(1H-имидазол-1-ил)метанон (CDI) (277 мг, 1,709 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов. Поглощение исходного вещества отслеживали при помощи ТСХ. Раствор затем разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным солевым раствором (2 мл) и сушили (сульфат натрия). Раствор концентрировали в вакууме и растворяли в ацетонитриле (10 мл). Добавляли 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин (0,034 мл, 0,228 ммоль) и (R)-4-бензилоксазолидин-2-он (222 мг, 1,253 ммоль) и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в

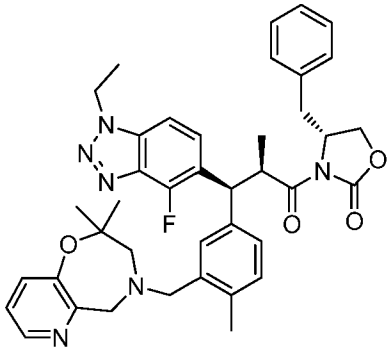
течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой, концентрировали, затем экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические фракции промывали (насыщенным солевым раствором) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (Combiflash) (продукт выделялся при 30% этилацетата в гексане). Желаемые фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (509 мг, 0,807 ммоль, 70,8% выход). ЖХ/МС: m/z 631,5 $(M+H)^+$, 1,64 мин (время удерживания)

(R)-4-Бензил-3-((2R,3S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-он



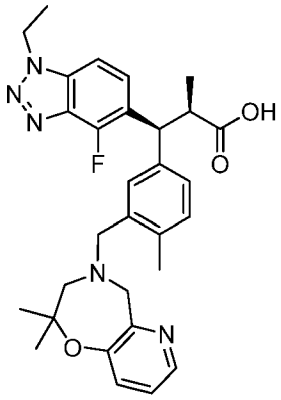
К смеси (R)-4-бензил-3-((2R,3S)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-она (400 мг, 0,620 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли тионилхлорид (0,091 мл, 1,241 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 7 часов. Полученную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (393 мг, 0,716 ммоль, 115% выход) в виде твердого вещества. ЖХ/МС: m/z 549,4 $(M+H)^+$, 1,37 мин (время удерживания)

(R)-4-Бензил-3-((2R,3S)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-он



К смеси (R)-4-бензил-3-((2R,3S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-она (100 мг, 0,182 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (78 мг, 0,364 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,095 мл, 0,546 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (107 мг, 0,155 ммоль, 85% выход). ЖХ/МС: m/z 691,6 $(M+H)^+$, 1,17 мин (время удерживания)

(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота

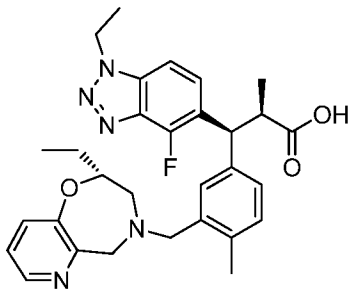


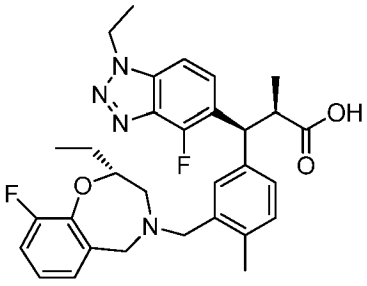
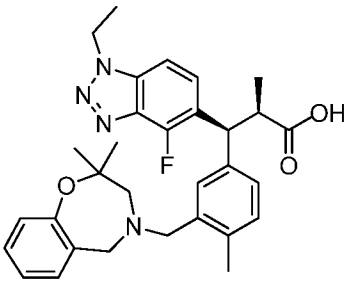
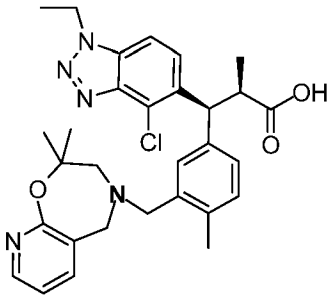
К смеси (R)-4-бензил-3-((2R,3S)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-она (107 мг, 0,155 ммоль) в тетрагидрофуране(2 мл) и воде (0,5 мл) ТГФ/вода (4:1) добавляли пероксид водорода (0,127 мл, 1,239 ммоль) и 2 М гидроксид лития (0,232 мл, 0,465 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в

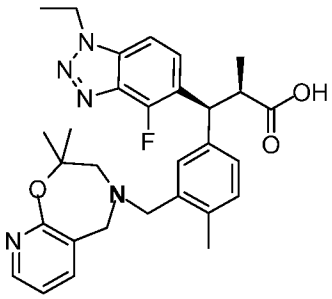
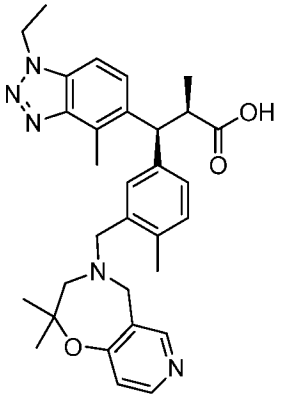
течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом два раза. Объединенный органический слой концентрировали, затем очищали препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях (с 0,1% TFA в качестве модификатора). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали и снова растворяли в этилацетате (10 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ два раза. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, 0,079 ммоль, 51,0% выход). ЖХ/МС: m/z 532,4 $(M+H)^+$, 0,90 мин (время удерживания)

Соединения в Таблице 23 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения (2R,3S)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановой кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 23

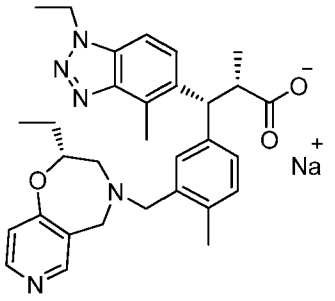
Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
Пример 191		(2R,3S)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая	532,4	0,87

		кислота		
Пример 192		(2R,3S)-3-(1-Этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота	549,4	0,94
Пример 193		(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидро-бензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота, натриевая соль	531,5	0,93
Пример 194		(2R,3S)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-	548,3	0,86

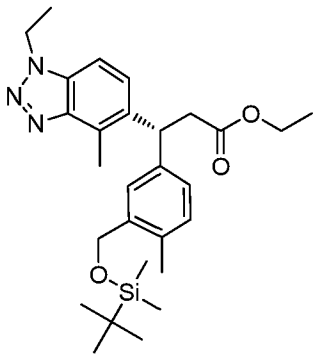
		4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота		
Пример 195		(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота	532,3	0,83
Пример 196		(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты	528,4	0,94

Пример 197

(2S,3R)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноат, натриевая соль

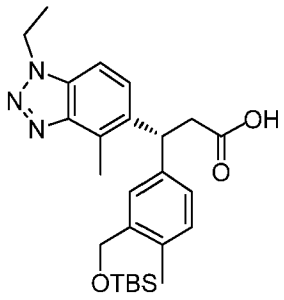


(R)-Этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



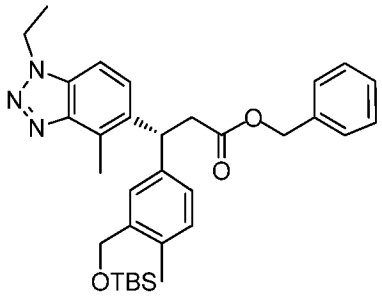
К раствору (R)-этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (5 г, 13,11 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли имидазол (0,892 г, 13,11 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (2,173 г, 14,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C - 25°C в течение 2 часов. Смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×150 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE:EA=5:1) с получением (5,2 г, 9,44 ммоль, 72,0% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 496,3 $(M+H)^+$, 2,39 (время удерживания)

(R)-3-(3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота



К раствору (R)-этил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (5,2 г, 10,49 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл)/метаноле (5 мл) добавляли LiOH (0,462 г, 19,31 ммоль) в воде (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Органический растворитель удаляли. Остаток доводили до pH 5 при помощи HCl (3 M, 5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,8 г, 6,26 ммоль, 59,7% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 468,3 $(M+H)^+$, 1,73 (время удерживания)

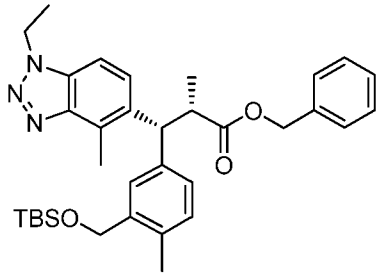
(R)-Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору (R)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (4,8 г, 10,26 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли (бромметил)бензол (1,931 г, 11,29 ммоль) и K_2CO_3 (2,84 г, 20,53 ммоль). Раствор перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE:EtOAc=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (4 г, 5,59 ммоль, 54,5% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z

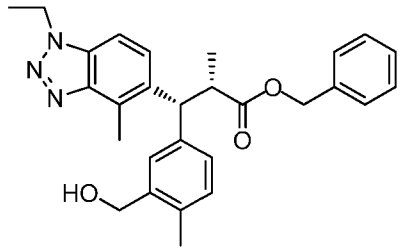
558,3 $(M+H)^+$, 2,54 (время удерживания)

(2S,3R)-Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноат



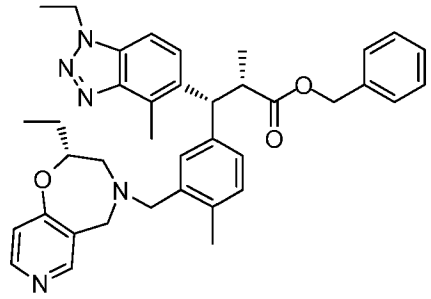
Партия 1: К раствору (R)-бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (500 мг, 0,896 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли LDA (1,569 мл, 3,14 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин и MeI (0,112 мл, 1,793 ммоль) добавляли при -78°C. Винно-красный цвет изменялся до светло-желтого. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. Остаток разбавляли при помощи EtOAc (75 мл) и воде (25 мл). Водный слой экстрагировали снова при помощи EtOAc (25 мл) и объединенную EtOAc фазу промывали насыщенным раствором NaCl (25 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Партии 2-8 подвергали такой же процедуре, как партию 1. Восемь партий объединяли. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ используя 0,05% TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (содержало 55% указанного в заголовке соединения и 38% (2S,3R)-бензил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 571,8 $(M+H)^+$, 2,32 (время удерживания)

(3R)-Бензил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат



К раствору (3R)-бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноата (1,1 г, 1,924 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C добавляли TBAF (0,604 г, 2,308 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE:EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (740 мг, 1,503 ммоль, 78% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС m/z 457,9 $(M+H)^+$, 1,75 (время удерживания)

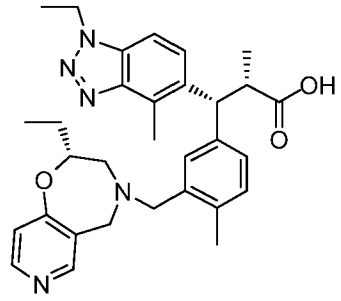
(3R)-Бензил 3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноат



К раствору (3R)-бензил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (200 мг, 0,437 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли тионилхлорид (0,064 мл, 0,874 ммоль). Смесь перемешивали в течение 40 мин. Полученную смесь концентрировали с получением (2S,3R)-бензил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноата. Это вещество снова растворяли в ацетонитриле (3 мл). Добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин

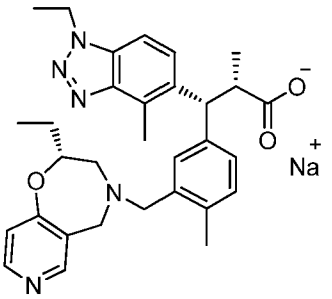
гидрохлорид (113 мг, 0,525 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (Combiflash) (продукт выделяли при 50% этилацетата в гексане). Желаемые фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (101 мг, 0,163 ммоль, 37,4% выход) ЖХ-МС m/z 618,6 $(M+H)^+$, 1,02 мин (время удерживания)

(2S,3R)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота



Раствор (3R)-бензил 3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноата (100 мг, 0,162 ммоль) в этилацетате (5 мл) пропускали через H-Cube (1 мл/мин, 25°C, Pd/C картридж, 1 бар) в течение 3 часов. Полученную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя 0,1% TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (88 мг, 0,073 ммоль, 44,9%). ЖХ-МС m/z 528,3 $(M+H)^+$, 0,80 мин (время удерживания)

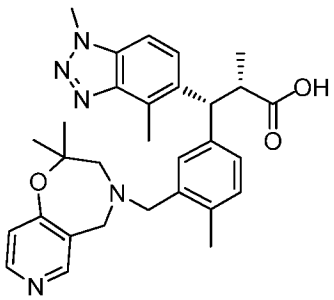
(2S,3R)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноат, натриевая соль

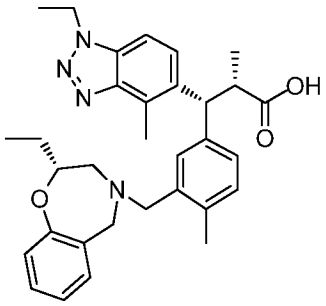


48,5 мг (2S,3R)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановой кислоты (6:1 TFA vs. исходного) растворяли в этилацетате (8 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Водный слой промывали этилацетатом снова. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 0,042 ммоль, 45,5% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 528,3 $(M+H)^+$, 0,80 мин (время удерживания)

Соединения в Таблице 24 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения (2S,3R)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановой кислоты. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

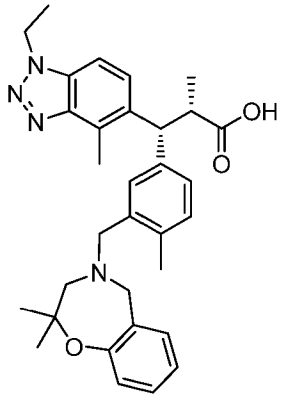
Таблица 24

Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
Пример 198		(2S,3R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,	514,5	0,93

		4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота, соль 0,1 муравьиной кислоты		
Пример 199		(2S,3R)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота	527,1	0,90

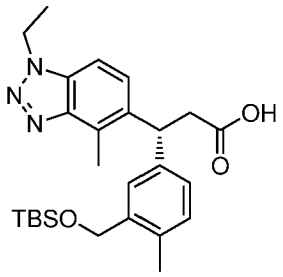
Пример 200

(2S,3R)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота, соль 2 трифторуксусной кислоты



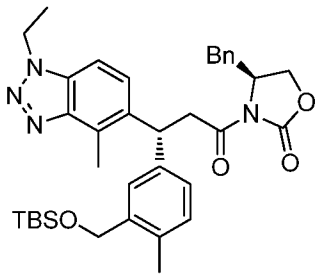
(R)-3-(3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-

метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота



(R)-Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (200 мг, 0,359 ммоль) в метаноле (17,928 мл) пропускали через H-cube проточный реактор с 10% Pd-C картриджем в течение 1,5 часа при 1 мл/мин в режиме полного H2. Метанол затем удаляли. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле с использованием 0-10% MeOH/DCM, с получением указанного в заголовке соединения (138 мг, 0,295 ммоль, 82% выход). ЖХ/МС: m/z 468,2 $(M+H)^+$, 1,41 мин (время удерживания)

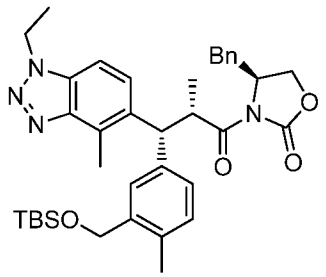
(S)-4-Бензил-3-((R)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноил)оксазолидин-2-он



CDI (71,8 мг, 0,443 ммоль) добавляли к раствору (R)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (138 мг, 0,295 ммоль) в тетрагидрофуране (2,95 мл) при температуре окружающей среды и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов. Поглощение исходного вещества отслеживали при помощи ТСХ. Раствор затем разбавляли при помощи DCM (10 мл) и промывали водой (2 мл) и сушили (сульфат натрия). Раствор концентрировали и растворяли в ацетонитриле (2,95 мл). Добавляли (S)-4-бензилоксазолидин-2-он (57,5 мг, 0,325 ммоль) и DBU (8,90 мкл,

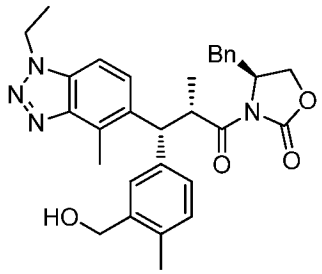
0,059 ммоль) и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часовbs. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические фракции промывали (насыщенным солевым раствором), сушили (сульфатом натрия) и растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (767 мг, 1,224 ммоль, 84% выход). ЖХ/МС: m/z 627,2 $(M+H)^+$, 1,59 мин (время удерживания)

(S)-4-Бензил-3-((2S,3R)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-он



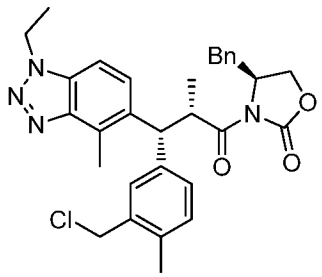
Бис(триметилсилил)амид натрия (1,346 мл, 1,346 ммоль) добавляли по каплям к раствору (S)-4-бензил-3-((R)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноил)оксазолидин-2-она (767 мг, 1,224 ммоль) в тетрагидрофуране (12,236 мл) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 60 минут. Затем добавляли метилиодид (3,06 мл, 6,12 ммоль) и раствор перемешивали в течение 1 часа при -78°C и затем нагревали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические фракции промывали (насыщенным солевым раствором), сушили (сульфатом натрия) и растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (591 мг, 0,922 ммоль, 75% выход). ЖХ/МС: m/z 641,2 $(M+H)^+$, 1,68 мин (время удерживания)

(S)-4-Бензил-3-((2S,3R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-он



TBAF (2,029 мл, 2,029 ммоль) добавляли по каплям к раствору (S)-4-бензил-3-((2S,3R)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-она (591 мг, 0,922 ммоль) в тетрагидрофуране (18,856 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Желаемый продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (157 мг, 0,298 ммоль, 32,3% выход). ЖХ/МС: m/z 527,6 $(M+H)^+$, 1,16 мин (время удерживания)

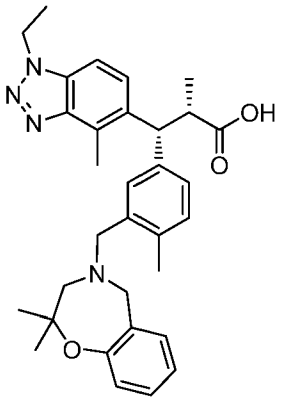
(S)-4-Бензил-3-((2S,3R)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-он



Тионилхлорид (0,022 мл, 0,298 ммоль) добавляли к раствору (S)-4-бензил-3-((2S,3R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-она (157 мг, 0,298 ммоль) в дихлорметане (2,379 мл) при температуре окружающей среды. Раствор перемешивали в течение 30 минут, затем концентрировали. Избыток тионилхлорида удаляли при пониженном давлении с использованием V-10 вихревого испарителя с получением указанного в заголовке соединения (162 мг, 0,298 ммоль, 100% выход).

Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС: m/z 545,3 $(M+H)^+$, 1,39 мин (время удерживания)

(2S,3R)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота, соль 2 трифторуксусной кислоты

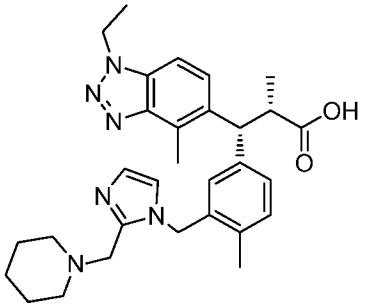


(S)-4-Бензил-3-((2S,3R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-он (70 мг, 0,133 ммоль), 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин гидрохлорид (56,8 мг, 0,266 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (69,6 мкл, 0,399 ммоль) в ацетонитриле (1,2 мл) нагревали в микроволновом реакторе Biotage (высокая мощность) при 120°C в течение 2,5 часа. Растворитель удаляли и неочищенный продукт растворяли в ТГФ/Воде (4:1). Добавляли пероксид водорода (0,109 мл, 1,063 ммоль) и гидроксид лития (9,55 мг, 0,399 ммоль) и раствор перемешивали в течение 16 часовbs. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×20 мл). Объединенные органические фракции упаривали и растворяли в DMSO. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя 0,1% TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,066 ммоль, 49,8% выход). ЖХ/МС: m/z 527,4 (M+H)+,92 мин (время удерживания)

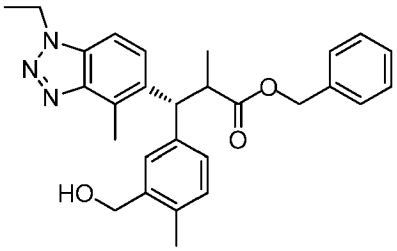
Пример 201

(2S,3R)-3-(1-Этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-

ил)метил)фенил)пропановая кислота

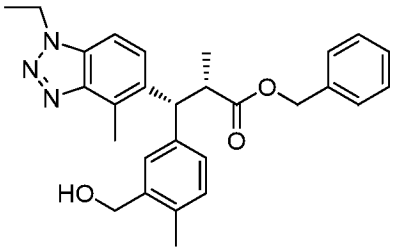
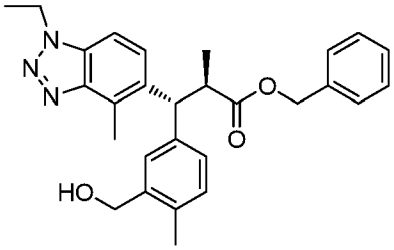


Бензил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат



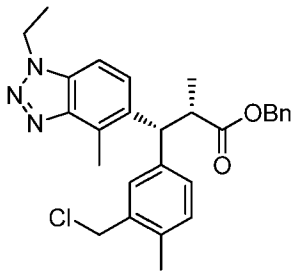
К раствору (3R)-бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноата (600 мг, 1,049 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли TBAF (329 мг, 1,259 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя 0,05% TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 0,857 ммоль, 82% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 458,0 $(M+H)^+$, 1,77 (время удерживания)

(2S,3R)-Бензил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат и (2R,3R)-бензил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат

(3R)-Бензил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат (420 мг, 0,918 ммоль) разделяли препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях (с 0,1% TFA в качестве модификатора). Фракции каждого пика объединяли и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2S,3R)-бензил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (185 мг, 0,404 ммоль, 44,0% выход) ЖХ-МС m/z 458,4 $(M+H)^+$, 1,06 мин (время удерживания) и (2R,3R)-бензил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (195 мг, 0,426 ммоль, 46,4% выход) ЖХ-МС m/z 458,5 $(M+H)^+$, 1,10 мин (время удерживания)

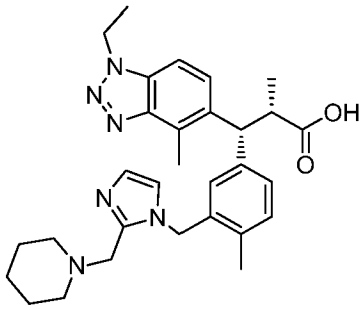
(2S,3R)-Бензил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноат



Тионилхлорид (46,8 мг, 0,393 ммоль) добавляли к раствору (2S,3R)-бензил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата (180 мг, 0,393 ммоль) в дихлорметане (0,787 мл) при температуре окружающей среды и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Растворитель и избыток тионилхлорида удаляли с получением указанного в заголовке соединения (184 мг, 0,386 ммоль, 98%

выход). ЖХ/МС: m/z 476,0 $(M+H)^+$, 1,32 мин (время удерживания)

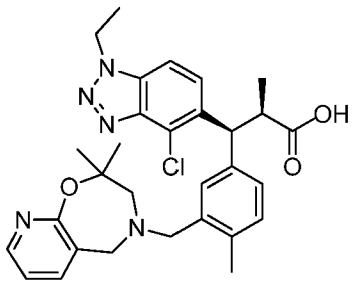
(2S,3R)-3-(1-Этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота



[(2S,3R)-Бензил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)-2-метилпропаноат (150 мг, 0,315 ммоль), 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)пиперидин (78 мг, 0,473 ммоль) и основание Хунига (0,165 мл, 0,945 ммоль) в ацетонитриле (2,86 мл) нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 120°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли и неочищенное вещество снова растворяли в метаноле (28,6 мл). Продукт пропускали через проточный реактор H-cube для гидрирования при 1 мл/мин через 10% Pd/C картридж в течение 2 часов. Растворитель удаляли и продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием нейтральных условий, с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 0,058 ммоль, 18,50% выход). ЖХ/МС: m/z 515,4 $(M+H)^+$, 0,84 мин (время удерживания)

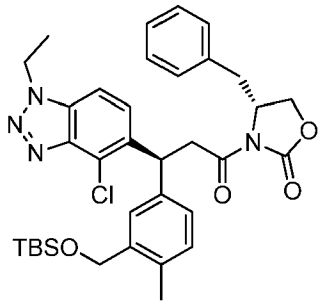
Пример 202

(2R,3S)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота



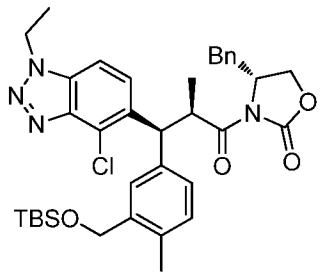
(R)-4-Бензил-3-((S)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(4-хлор-1-этил-1H-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноил)оксазолидин-2-он



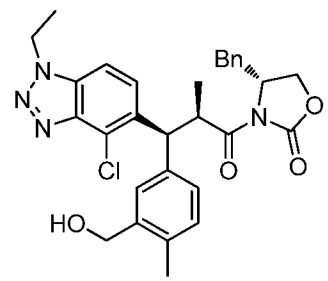
(S)-Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (2000 мг, 3,46 ммоль) и Et_3N (1,446 мл, 10,38 ммоль) в этилацетате (30 мл) пропускали через 10% Pd-C картридж при 1 мл/мин в проточном аппарате гидрирования H-cube, установленный на полностью водородный режим. Через 5 часов полученную смесь концентрировали, затем снова растворяли в тетрагидрофуране (30,00 мл). Добавляли ди(1H-имидазол-1-ил)метанон (CDI) (841 мг, 5,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов. Раствор затем разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным солевым раствором (4 мл) и сушили (сульфат натрия). Раствор концентрировали в вакууме и растворяли в ацетонитриле (30,00 мл). Добавляли 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин (0,103 мл, 0,692 ммоль) и (R)-4-бензилоксазолидин-2-он (919 мг, 5,19 ммоль) и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным солевым раствором и концентрировали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1502 мг, 2,320 ммоль, 67,1% выход). ЖХ/МС: m/z 647,6 $(M+H)^+$, 1,61 мин (время удерживания)

(R)-4-Бензил-3-((2R,3S)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-он



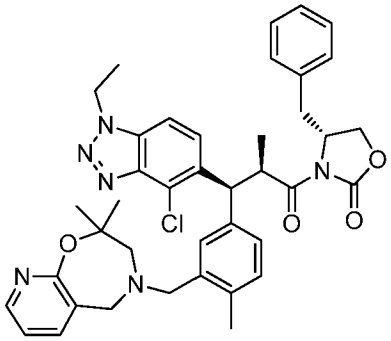
(R)-4-бензил-3-((S)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноил)оксазолидин-2-он (1500 мг, 2,317 ммоль) сушили в вакууме в течение 19 часов, затем поочередно вакуумировали и заполняли азотом три раза. Добавляли тетрагидрофуран (50 мл) и вакуумировали и заполняли азотом два раза. Раствор охлаждали до -78°C, добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (1M в ТГФ) (2,55 мл, 2,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 минут. Добавляли метилиодид (1,449 мл, 23,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические фракции промывали (насыщенным солевым раствором), сушили (сульфат натрия) и растворитель удаляли. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (Combiflash) (колонка, предварительно увлажненная 0,1% Et_3N в гексане, перед загрузкой неочищенного вещества, продукт выделяли при 40% этилацетата в гексане). Нужные фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1330 мг, 2,011 ммоль, 87% выход). ЖХ/МС: m/z 661,6 $(M+H)^+$, 1,70 мин (время удерживания)

(R)-4-Бензил-3-((2R,3S)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-он



HCl в диоксане (4N) (0,603 мл, 2,413 ммоль) добавляли к раствору (R)-4-бензил-3-((2R,3S)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-она (1330 мг, 2,011 ммоль) в метаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, к этому времени реакция завершалась. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (Combiflash) с получением указанного в заголовке соединения (1,07 г, 1,956 ммоль, 97% выход). ЖХ/МС: m/z 547,4 $(M+H)^+$, 1,18 мин (время удерживания)

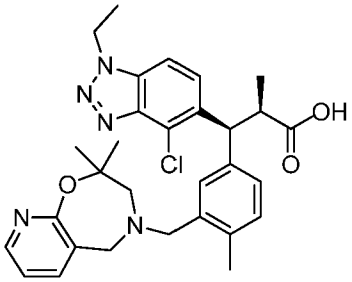
(R)-4-Бензил-3-((2R,3S)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-он



К смеси (R)-4-бензил-3-((2R,3S)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-она (120 мг, 0,186 ммоль) в дихлорметане (3,00 мл) добавляли тионилхлорид (0,027 мл, 0,372 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали с получением (R)-4-бензил-3-((2R,3S)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-она. Это вещество снова растворяли в ацетонитриле (3 мл), добавляли 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин (66,3 мг, 0,372 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,098 мл, 0,558 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли. Неочищенный продукт

очищали хроматографией на силикагеле (Combiflash) с получением указанного в заголовке соединения (81 мг, 0,115 ммоль, 78% выход). ЖХ/МС: m/z 707,7 $(M)^+$, 1,15 мин (время удерживания)

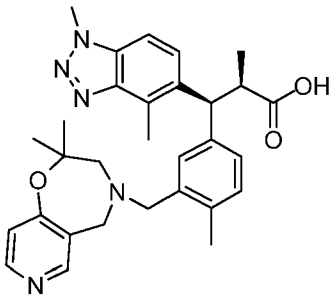
(2R,3S)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота



К смеси (R)-4-бензил-3-((2R,3S)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-она (81 мг, 0,115 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и воде (0,5 мл) ТГФ/Вода (4:1) добавляли пероксид водорода (0,094 мл, 0,916 ммоль) и 2М гидроксид лития (0,172 мл, 0,344 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом два раза. Объединенный органический слой концентрировали, затем очищали препаративной ВЭЖХ в нейтральных условиях с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 0,020 ммоль, 17,52% выход) в виде твердого вещества. ЖХ/МС: m/z 548,3 (M+H)+, 0,86 мин (время удерживания)

Пример 203

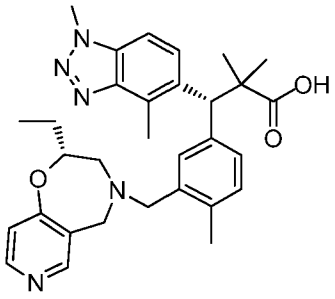
(2R,3S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота, соль 0,2 муравьиной кислоты



Смесь 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепина (43,4 мг, 0,243 ммоль) и DIEA (0,142 мл, 0,812 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) нагревали в микроволновом реакторе в течение 1 часа при 120°C. Полученную смесь концентрировали и затем очищали хроматографией на силикагеле (продукт выделяли при 80% этилацетата в гексане). Нужные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением (2R,3S)-бензил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноата. Это вещество растворяли в этилацетате (5 мл) и пропускали через H-Cube (10% Pd/C картридж; 1 мл/мин скорость потока; 25 градусов) в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя муравьиную кислоту в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 0,025 ммоль, 12,25% выход). ЖХ/МС: m/z 514,5 $(M)^+$, 0,94 мин (время удерживания)

Пример 204

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, 0,5этанол

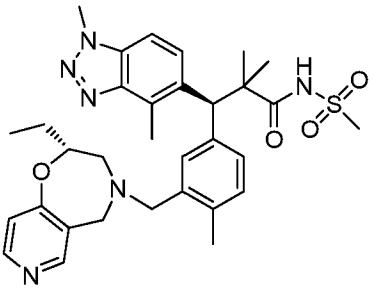


К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (2,89 г,

5,34 ммоль) в метаноле при 25°C добавляли 2M LiOH (16,01 мл, 32,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 2 часов при 120°C. Реакционную смесь подкисляли при помощи 6 N HCl (pH ~1). Смесь экстрагировали этилацетатом два раза. Водный слой затем подщелачивали насыщенным раствором $NaHCO_3$ до pH 5. Смесь экстрагировали этилацетатом два раза. Органический слой промывали водой два раза и затем насыщенным солевым раствором. Полученную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Водный слой экстрагировали при помощи 4:1 DCM и IPA с получением еще одной партии. Обе партии очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя муравьиную кислоту в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением рецемического вещества. Неочищенный продукт очищали хиральной хроматографией (Колонка: Chiralpak AD 20×250мм, 5 мкм; Сорастворитель: 20% EtOH; Скорость потока: 50 г/мин; Обратное давление: 100 бар) с получением (S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты, 0,3 Этанола (783 мг, 1,446 ммоль, 27,1% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 7,52 мин) ЖХ-МС m/z 528,3 $(M+H)^+$, 0,83 мин (время удерживания) и (R)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты (562 мг, 1,065 ммоль, 19,96% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 10,26 мин) ЖХ-МС m/z 528,3 $(M+H)^+$, 0,83 мин (время удерживания).

Пример 205

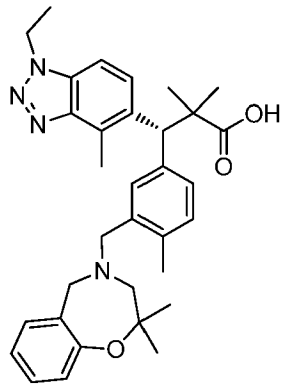
(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-N-(метилсульфонил)пропанамид, соль трифторуксусной кислоты



К раствору (S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты (60 мг, 0,114 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при температуре окружающей среды добавляли EDC (65,4 мг, 0,341 ммоль), DMAP (41,7 мг, 0,341 ммоль) и DIEA (0,119 мл, 0,682 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 15 минут, после этого добавляли метансульфонамид (54,1 мг, 0,569 ммоль) в DCM (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 72 часов. Добавляли снова метансульфонамид (54,1 мг, 0,569 ммоль), EDC (65,4 мг, 0,341 ммоль), DMAP (41,7 мг, 0,341 ммоль) и DIEA (0,119 мл, 0,682 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 дней. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали при помощи DCM два раза. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором и концентрировали. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ в кислотных условиях (0,1% TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,021 ммоль, 18,35% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z 605,7 $(M+H)^+$, 0,67 мин (время удерживания)

Пример 206

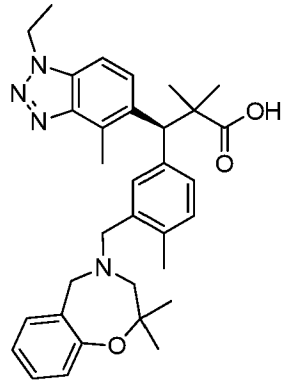
rel-(R)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота [энантиомер A (первый элюируемый из СКФХ)]



энантиомер A

Пример 207

rel-(R)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота [энантиомер B (второй элюируемый из СКФХ)]



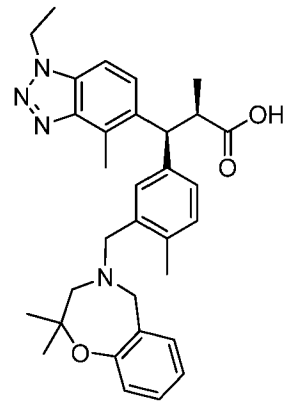
энантиомер B

Метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (414 мг, 1 ммоль), 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин (266 мг, 1,500 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,699 мл, 4,00 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревали до 120°C в микроволновом реакторе в течение 1 часа. Растворитель затем удаляли под потоком азота при 50°C. Неочищенный продукт снова растворяли в воде (1 мл) и метаноле (2 мл) и добавляли гидроксид лития (479 мг, 20,00 ммоль). Раствор нагревали до 130°C в микроволновом реакторе Biotage Initiator в течение 3 часов. К раствору добавляли DMSO (2 мл) и метанол и воду удаляли на вихревом испарителе V-10. DMSO раствор затем подкисляли при

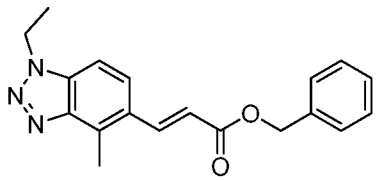
помощи 1 N HCl до pH 2. Воду удаляли и DMSO фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя 0,1% TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением рецемического соединения (450 мг). Смесь затем разделяли при помощи СКФХ (Колонка: Chiralpak IF 20×250мм, 5 мкм; Сорастворитель: 25% MeOH; Скорость потока: 50 г/мин; Обратное давление: 100 бар) с получением rel-(R)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (144 мг, 0,266 ммоль, 26,6% выход) [энантиомер A (первый элюируемый из СКФХ)] ЖХ/МС: m/z 541,3 $(M+H)^+$, 0,94 мин (время удерживания) (хиральная СКФХ, время удерживания: 6,02 мин) и rel-(R)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (177 мг, 0,327 ммоль, 32,7% выход) [энантиомер B (второй элюируемый из СКФХ)] ЖХ/МС: m/z 541,3 $(M+H)^+$, 0,93 мин (время удерживания) (хиральная СКФХ, время удерживания: 7,47 мин).

Пример 208

(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота, соль 2трифторуксусной кислоты

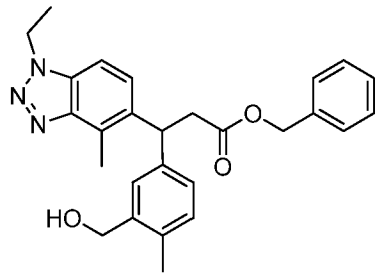


(E)-Этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат



Смесь три-о-толилфосфина (1,724 г, 5,66 ммоль), этилакрилата (7,09 г, 70,8 ммоль), 5-бром-1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (8,5 г, 35,4 ммоль), $PdOAc_2$ (0,636 г, 2,83 ммоль), K_2CO_3 (9,79 г, 70,8 ммоль) и N,N-диметилформамида (200 мл) перемешивали при 120°C в течение 12 часов. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органический слой сушили и концентрировали. Isolute-адсорбированный неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан: этилацетат=4:1). Желаемые фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7,24 г, 27,9 ммоль, 79% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС: 262,0 $(M+H)^+$, 1,71 мин (время удерживания).

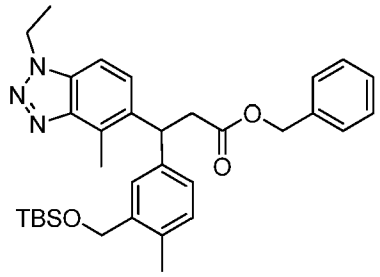
Бензил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат



(3-(Гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновую кислоту (3,49 г, 21,05 ммоль) добавляли к раствору (E)-бензил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (6,15 г, 19,14 ммоль) и триэтиламина (8,00 мл, 57,4 ммоль) в диоксане (144 мл) и воде (47,8 мл). Раствор дегазировали аргоном в течение 30 минут. Затем добавляли хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) димер (0,472 г, 0,957 ммоль) и раствор перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 5 часов. Раствор затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фракцию промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (6,15

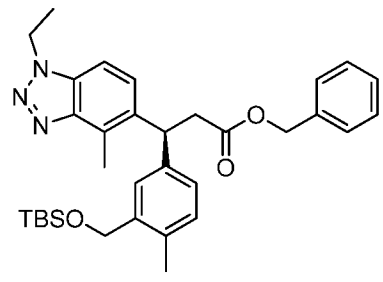
г, 13,87 ммоль, 72,5% выход). ЖХ/МС: m/z 444,0 $(M+H)^+$, 1,12 мин (время удерживания) 1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) d=7,36 (с, 1H), 7,30-7,18 (м, 5H), 7,14-7,03 (м, 4H), 5,01 (с, 3H), 4,68-4,59 (м, 4H), 3,27-3,06 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,74 (шир.с, 1H), 1,61 (т, J=7,3 Гц, 3H).

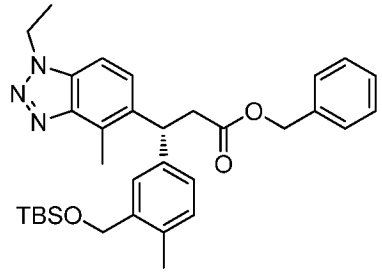
Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



1H-Имидазол (1,477 г, 21,69 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (3,02 г, 20,02 ммоль) добавляли к раствору бензил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (7,4 г, 16,68 ммоль) в дихлорметане (33,4 мл) при температуре окружающей среды. Раствор перемешивали в течение 2 часов и затем гасили водой, экстрагировали при помощи DCM (3×), промывали (насыщенным солевым раствором) и сушили (сульфатом натрия). Продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (8,38 г, 15,02 ммоль, 90% выход). ЖХ/МС: m/z 558,2 $(M+H)^+$, 1,71 мин (время удерживания)

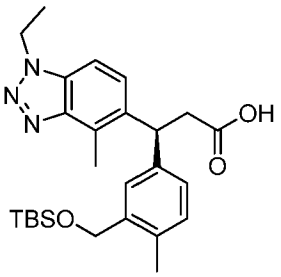
(S)-Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат и (R)-бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат





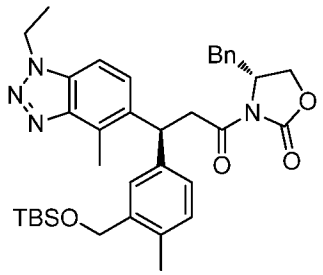
Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (10 г, 17,93 ммоль) разделяли хиральной СКФХ (Колонка: Chiralpak IA 20×250мм, 5 мкм; Сорастворитель: 20% EtOH; Скорость потока: 50 г/мин; Обратное давление: 100 бар) с получением отдельного энантиомерно чистого (S)-бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (3,7 г, 6,63 ммоль, 46,3%) (хиральная СКФХ, время удерживания: 3,42 мин). ЖХ/МС: m/z 558,3 $(M+H)^+$, 1,70 мин (время удерживания) и (R)-бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (3,77 г, 6,76 ммоль, 47,1%) (хиральная СКФХ, время удерживания: 6,18 мин). ЖХ/МС: m/z 558,4 $(M+H)^+$, 1,71 мин (время удерживания)

(S)-3-(3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота



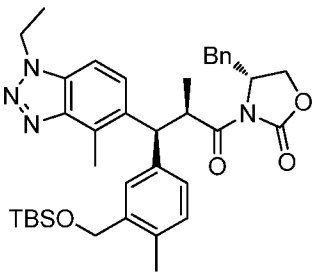
(S)-Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (3,7 г, 6,63 ммоль) в метаноле (221 мл) пропускали через проточный реактор H-cube с 10% Pd-C картриджем в течение 7 часов при 1 мл/мин в режиме полного H_2. Метанол удаляли в вакууме и продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 4,49 ммоль, 67,7% выход). ЖХ/МС: m/z 468,3 $(M+H)^+$, 1,38 мин (время удерживания)

(R)-4-Бензил-3-((S)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноил)оксазолидин-2-он



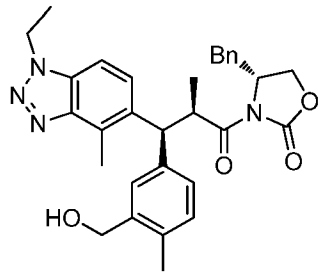
Ди(1H-Имидазол-1-ил)метанон (1,092 г, 6,74 ммоль) добавляли к раствору (S)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (2,1 г, 4,49 ммоль) в тетрагидрофуране (112 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Добавляли воду и раствор экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические фракции промывали (насыщенным солевым раствором), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Неочищенное промежуточное соединение снова растворяли в ацетонитриле (112 мл), добавляли (R)-4-бензилоксазолидин-2-он (0,875 г, 4,94 ммоль) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин (0,135 мл, 0,898 ммоль) и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические фракции промывали (насыщенным солевым раствором), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,43 г, 2,281 ммоль, 50,8% выход). ЖХ/МС: m/z 627,2 $(M+H)^+$, 1,62 мин (время удерживания)

(R)-4-Бензил-3-((2R,3S)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-он



Бис(триметилсилил)амид натрия (2,457 мл, 2,457 ммоль) добавляли по каплям к раствору (R)-4-бензил-3-((S)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноил)оксазолидин-2-она (1,4 г, 2,233 ммоль) в тетрагидрофуране (22,33 мл) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли метилиодид (5,58 мл, 11,17 ммоль) и раствор перемешивали в течение 3 часов при -78°C и затем нагревали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические фракции промывали (насыщенным солевым раствором), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,22 г, 1,904 ммоль, 85% выход). ЖХ/МС: m/z 641,1 $(M+H)^+$, 1,70 мин (время удерживания)

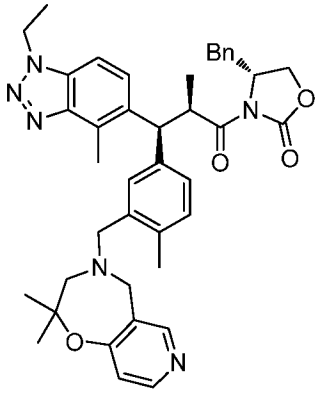
(R)-4-Бензил-3-((2R,3S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-он



HCl (234 мкл, 1,404 ммоль) добавляли к раствору (R)-4-бензил-3-((2R,3S)-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-она (300 мг, 0,468 ммоль) в метаноле (4,68 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, к этому времени реакция завершалась. Раствор фильтровали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (247 мг, 0,468 ммоль, 100% выход). ЖХ/МС: m/z 527,4 $(M+H)^+$, 1,19 мин (время удерживания)

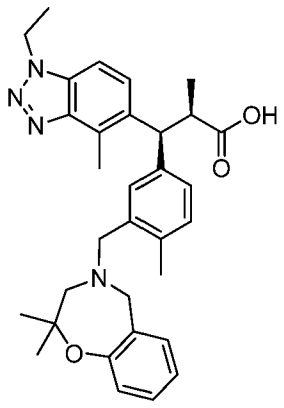
(R)-4-Бензил-3-((2R,3S)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-

метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-он



Тионилхлорид (41,6 мкл, 0,570 ммоль) добавляли к раствору (R)-4-бензил-3-((2R,3S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-она (100 мг, 0,190 ммоль) в дихлорметане (1,9 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Растворитель и избыток тионилхлорида удаляли. Неочищенное хлоридное промежуточное соединение затем добавляли к раствору 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорида (82 мг, 0,380 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (99 мкл, 0,570 ммоль) в ацетонитриле (1,9 мл) и нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 120°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли и вещество очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (66 мг, 0,096 ммоль, 50,6% выход). ЖХ/МС: m/z 687,6 (M+H), 1,19 мин (время удерживания)

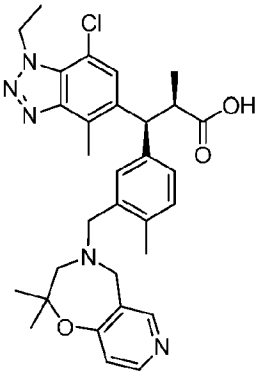
(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановая кислота, соль 2трифторуксусной кислоты



К раствору (S)-4-бензил-3-((2R,3R)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-она (100 мг, 0,146 ммоль) в тетрагидрофуране(1,67 мл) и воде (417 мкл) при температуре окружающей среды добавляли пероксид водорода (119 мкл, 1,166 ммоль), с последующим добавлением гидроксида лития (0,437 мл, 0,437 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя 0,1% TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 0,046 ммоль, 31,8% выход). ЖХ/МС: m/z 527,4 $(M+H)^+$, 0,89 мин (время удерживания)

Пример 209

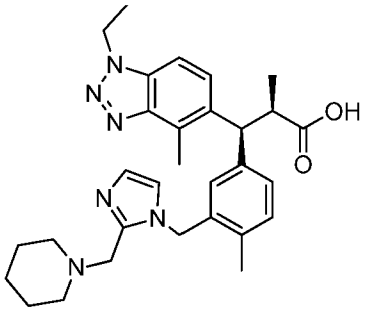
(2R,3S)-3-(7-Хлор-1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота



К раствору (S)-4-бензил-3-((2R,3S)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-она (80 мг, 0,116 ммоль) в тетрагидрофуране (1,86 мл) и воде (466 мкл) при температуре окружающей среды добавляли пероксид водорода (47,6 мкл, 0,466 ммоль), с последующим добавлением гидроксида лития (0,175 мл, 0,175 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили 4 N раствором HCl в диэтиловом эфире. Соединение очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя 0,1% TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю. Получали указанное в заголовке соединение (13 мг, 0,023 ммоль, 19,86% выход). ЖХ/МС: m/z 562,2 $(M+H)^+$, 0,99 мин (время удерживания)

Пример 210

(2R,3S)-3-(1-Этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота

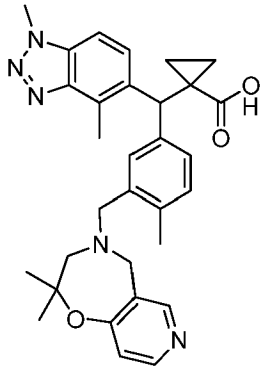


[(R)-4-Бензил-3-((2R,3S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноил)оксазолидин-2-он (200 мг, 0,367 ммоль), 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)пиперидин (91 мг, 0,550 ммоль) и основание Хунига (96 мкл, 0,550 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 120°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли и неочищенное вещество снова растворяли в тетрагидрофуране (4,1 мл) и воде (1 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли пероксид водорода (0,150 мл, 1,468 ммоль), с последующим добавлением гидроксидо лития (0,55 мл, 0,550 ммоль), и раствор перемешивали при 0°C в течение 2 часов.

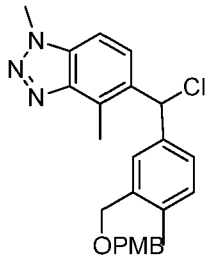
Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ и хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 0,014 ммоль, 3,71% выход). ЖХ/МС: m/z 515,5 $(M+H)^+$, 0,79 мин (время удерживания)

Пример 211

1-((1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)метил)циклопропанкарбоновая кислота, соль трифторуксусной кислоты



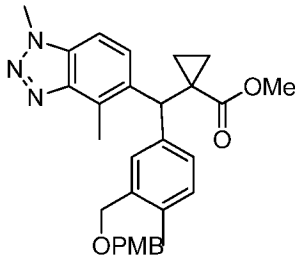
5-(Хлор(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)метил)-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол



Тионилхлорид (114 мкл, 1,557 ммоль) добавляли к раствору (1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)метанола (500 мг, 1,198 ммоль) в дихлорметане (12 мл) при температуре окружающей среды и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Тионилхлорид удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (522 мг, 1,198 ммоль, 100% выход). ЖХ/МС: m/z 418,0 $(M+H)^+$, 1,12 мин (время удерживания)

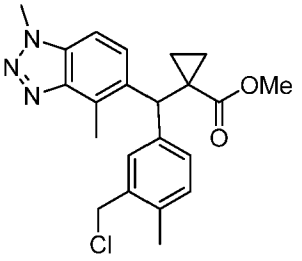
Метил 1-((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(3-

(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)метил)циклопропанкарбоксилат



Хлортриметилсилан (34,4 мкл, 0,034 ммоль) добавляли к суспензии цинка (67,5 мг, 1,032 ммоль) в тетрагидрофуране (1,75 мкл) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды. Добавляли метил 1-бромциклопропанкарбоксилат (110 мкл, 0,860 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Этот раствор затем добавляли через шприц к раствору 5-(хлор(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)метил)-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (150 мг, 0,344 ммоль) в тетрагидрофуране (1,75 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,200 ммоль, 58,2% выход). ЖХ/МС: m/z 500,4 $(M+H)^+$, 1,31 мин (время удерживания)

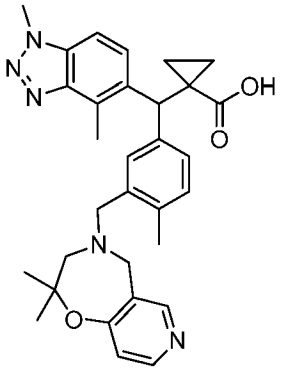
Метил 1-((3-(хлорметил)-4-метилфенил)(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метил)циклопропанкарбоксилат



DDQ (91 мг, 0,400 ммоль) добавляли к раствору метил 1-((1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-

метилфенил)метил)циклопропанкарбоксилата (100 мг, 0,200 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×15 мл). Объединенные органические фракции промывали (насыщенным солевым раствором), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением промежуточного соединения. Это промежуточное соединение растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли тионилхлорид (29,2 мкл, 0,400 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Растворитель и избыток тионилхлорида удаляли с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 0,088 ммоль, 43,9% выход). ЖХ/МС: m/z 398,2 $(M+H)^+$, 1,19 мин (время удерживания)

1-((1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)метил)циклопропанкарбоновая кислота, соль трифторуксусной кислоты

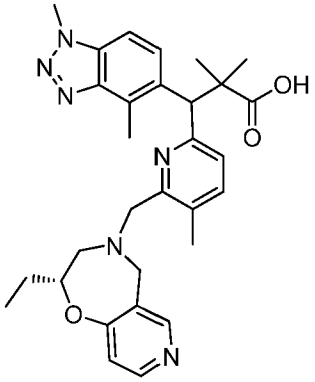


Метил 1-((3-(хлорметил)-4-метилфенил)(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метил)циклопропанкарбоксилат (35 мг, 0,088 ммоль), 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорид (37,8 мг, 0,176 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (46,0 мкл, 0,264 ммоль) в ацетонитриле (1,2 мл) нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 120°C в течение 1 часа. Растворитель выпаривали и неочищенный продукт снова растворяли в метаноле (1,17 мл) и воде (0,6 мл). Раствор нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при

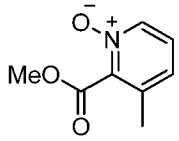
130°C в течение 1,5 часа. Раствор затем подкисляли при помощи 6 N HCl и растворитель удаляли. Неочищенное вещество растворяли в DMSO и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя 0,1% TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (11,4 мг, 0,018 ммоль, 20,26% выход). ЖХ/МС: m/z 526,3 $(M+H)^+$, 1,01 мин (время удерживания)

Пример 212

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты

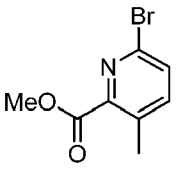


2-(Метоксикарбонил)-3-метилпиридин 1-оксид



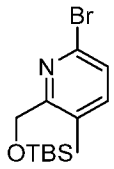
3-Хлорбензопероксокислоту (685 мг, 3,97 ммоль) добавляли к раствору метил 3-метилпиколината (500 мг, 3,31 ммоль) в дихлорметане (8,269 мл) при 0°C. Раствору давали нагреться до температуры окружающей среды, перемешивая в общей сложности в течение 12 часов. Продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (538 мг, 3,22 ммоль, 97% выход). ЖХ/МС: m/z 167,8 $(M+H)^+$, 0,43 мин (время удерживания). ^{1}H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,14-8,10 (м, 1H), 7,26-7,19 (м, 1H), 7,17-7,12 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 2,32 (с, 3H)

Метил 6-бром-3-метилпиколинат



Фосфорилтрибромид (17,15 г, 59,8 ммоль) добавляли к раствору 2-(метоксикарбонил)-3-метилпиридин 1-оксида (5 г, 29,9 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (100 мл) и нагревали до 84°C в течение 4 часов. Раствор охлаждали до 0°C и медленно гасили водой (50 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×100 мл). Объединенные органические фракции промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 2,61 ммоль, 8,72% выход). ЖХ/МС: m/z 229,8, 231,8 $(M+H)^+$, 0,82 мин (время удерживания). ^{1}H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,58-7,44 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,55 (с, 3H)

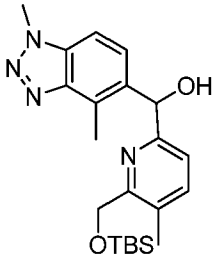
6-Бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метилпиридин



Диизобутилалюминийгидрид (6,520 мл, 6,52 ммоль) добавляли по каплям к раствору метил 6-бром-3-метилпиколината (600 мг, 2,61 ммоль) в тетрагидрофуране (13,04 мл) при -45°C. Через 1 час реакционную смесь гасили метанолом (5 мл) и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (13,04 мл), добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (786 мг, 5,22 ммоль) и имидазол (391 мг, 5,74 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакция завершалась через 1 час, и ее гасили водой (5 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали (насыщенным солевым раствором) и сушили над сульфатом натрия. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке

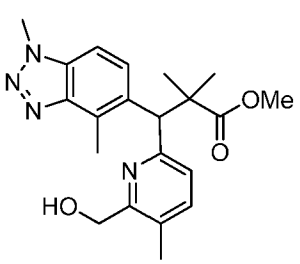
соединения (200 мг, 0,632 ммоль, 24,24% выход). ^{1}H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,33 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,80 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,11 (с, 6H)

(6-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол



н-Бутиллитий(543 мкл, 0,869 ммоль) добавляли к раствору 6-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метилпиридина (250 мг, 0,790 ммоль) в диэтиловом эфире (7,9 мл) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. Затем добавляли 1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегид (152 мг, 0,869 ммоль) в диэтиловом эфире (8 мл) через шприц и раствор перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем давали нагреться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и раствор экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (163 мг, 0,395 ммоль, 50% выход). ЖХ/МС: m/z 413,1 $(M+H)^+$, 0,99 мин (время удерживания)

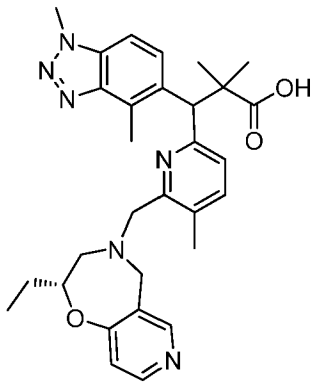
Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат



2,2,2-Трихлорацетонитрил (77 мкл, 0,771 ммоль) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин (2,66 мкл, 0,019

ммоль) добавляли последовательно к раствору (6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (159 мг, 0,385 ммоль) в ацетонитриле (0,3 мл) при температуре окружающей среды и реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут. Добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (0,157 мл, 0,771 ммоль), с последующим добавлением 1,1,1-трифтор-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (10,83 мг, 0,039 ммоль), и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток снова растворяли в тетрагидрофуране (0,3 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли TBAF (771 мкл, 0,771 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 1 часа, к этому времени ЖХ-МС анализ показал завершение реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×15 мл) и сушили над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (103 мг, 0,270 ммоль, 70% выход). ЖХ/МС: m/z 383,0 $(M+H)^+$, 0,83 мин (время удерживания)

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль муравьиной кислоты

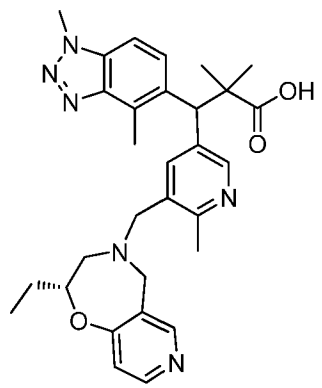


Тионилхлорид (8,02 мкл, 0,110 ммоль) добавляли к раствору

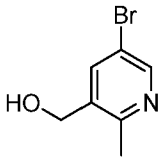
метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата (21 мг, 0,055 ммоль) в дихлорметане (0,39 мл) при температуре окружающей среды и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Растворитель и избыток тионилхлорида удаляли с получением бензилхлоридного промежуточного соединения. Это вещество растворяли в ацетонитриле (0,392 мл), добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорид (17,68 мг, 0,082 ммоль) и основание Хунига (29 мкл, 0,165 ммоль) и смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 2 часов. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт снова растворяли в метаноле (0,392 мл) и воде (0,196 мл). Добавляли гидроксид лития (26,3 мг, 1,098 ммоль) и раствор нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь подкисляли при помощи 6N HCl и растворитель удаляли. Неочищенный продукт растворяли в DMSO (1 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя муравьиную кислоту в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 0,028 ммоль, 50,7% выход). ЖХ/МС: m/z 529,3 $(M+H)^+$, 0,72 мин (время удерживания)

Пример 213

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты

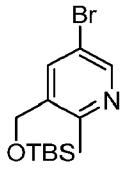


(5-Бром-2-метилпиридин-3-ил)метанол



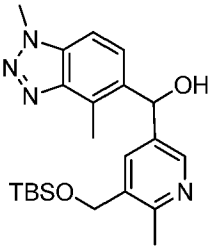
К раствору этил 5-бром-2-метилникотината (5 г, 20,48 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли LAH (0,855 г, 22,53 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем добавляли 0,63 мл воды. Затем добавляли 0,63 мл 10% NaOH и 1,89 мл воды. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE:EA=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 14,85 ммоль, 72,5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: m/z 203,9 $(M+H)^+$, 1,17 мин (время удерживания)

5-Бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилпиридин



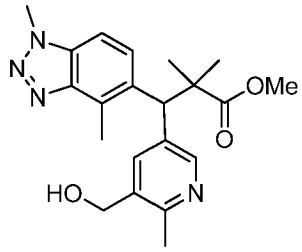
Трет-бутилдиметилхлорсилан (746 мг, 4,95 ммоль) и имидазол (371 мг, 5,44 ммоль) добавляли к раствору (5-бром-2-метилпиридин-3-ил)метанола (500 мг, 2,475 ммоль) в дихлорметане (4,949 мл) при температуре окружающей среды и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×10 мл). Объединенную органическую фракцию промывали (насыщенным солевым раствором), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (758 мг, 2,396 ммоль, 97% выход). ЖХ/МС: m/z 315,9, 317,9 $(M+H)^+$, 1,39 мин (время удерживания)

(5-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол



н-Бутиллитий(1,498 мл, 2,397 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилпиридина (758 мг, 2,397 ммоль) в тетрагидрофуране (11,416 мл) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли по каплям 1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегид (280 мг, 1,598 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем давали нагреться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фракцию промывали (насыщенным солевым раствором), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (519 мг, 1,258 ммоль, 79% выход). ЖХ/МС: m/z 413,1 $(M+H)^+$, 0,94 мин (время удерживания)

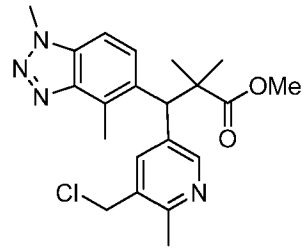
Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноат



2,2,2-Трихлорацетонитрил (252 мкл, 2,52 ммоль) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин (8,70 мкл, 0,063 ммоль) добавляли последовательно к раствору (5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (519 мг, 1,258 ммоль) в ацетонитриле (1,3 мл) при температуре окружающей среды и реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут. Затем добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан

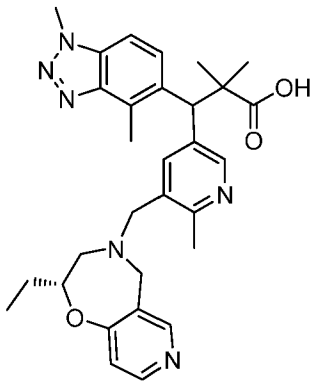
(511 мкл, 2,52 ммоль), с последующим добавлением 1,1,1-трифтор-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (35,4 мг, 0,126 ммоль), и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. ЖХ-МС анализ показал, что исходное вещество израсходовано, а основной продукт представляет собой TBS-защищенное промежуточное соединение (ЖХ-МС: m/z 497,2 (M+H)+, 1,08 мин (время удерживания)). Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, затем снова растворяли в тетрагидрофуране (1,3 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли TBAF (2,5 мл, 2,52 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (182 мг, 0,476 ммоль, 37,8% выход). ЖХ/МС: m/z 383,1 $(M+H)^+$, 0,63 мин (время удерживания)

Метил 3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



Тионилхлорид (0,069 мл, 0,952 ммоль) добавляли к раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноата (182 мг, 0,476 ммоль) в дихлорметане (2,379 мл) при температуре окружающей среды. Раствор перемешивали в течение 30 минут и DCM концентрировали. Избыток тионилхлорида удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (191 мг, 0,476 ммоль, 100% выход). ЖХ/МС: m/z 401,0 (M+H)+, 0,77 мин (время удерживания)

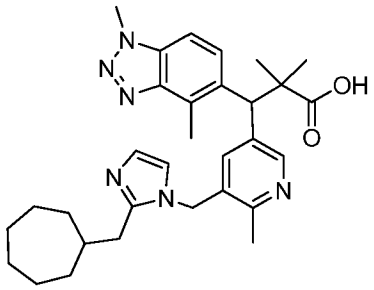
3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты



Смесь метил 3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (60 мг, 0,150 ммоль), (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорида (48,2 мг, 0,224 ммоль) и основания Хунига (105 мкл, 0,599 ммоль) в ацетонитриле (1497 мкл) нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли и остаток снова растворяли в метаноле (1497 мкл) и воде (748 мкл). Добавляли гидроксид лития (71,7 мг, 2,99 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 часа. Раствор подкисляли при помощи 6N HCl и растворитель удаляли. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя 0,1% TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 0,040 ммоль, 27,0% выход). ЖХ/МС: m/z 529,2 $(M+H)^+$, 0,60 мин (время удерживания)

Пример 214

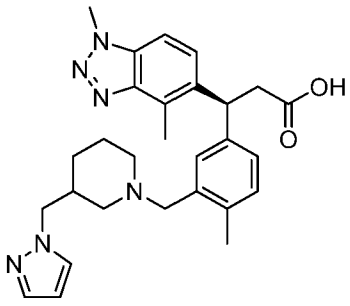
3-(5-((2-(Циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота, соль трифторуксусной кислоты



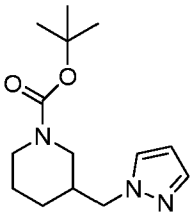
Раствор гидрида натрия (14,37 мг, 0,599 ммоль), метил 3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (60 мг, 0,150 ммоль) и 2-(циклогептилметил)-1H-имидазола (40,0 мг, 0,224 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1497 мкл) поддерживали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили метанолом и затем растворитель удаляли. Неочищенное вещество снова растворяли в метаноле (1497 мкл) и воде (748 мкл). Добавляли гидроксид лития (143 мг, 5,99 ммоль) и раствор нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 часа. Раствор подкисляли при помощи 6N HCl и растворитель концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя 0,1% TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (17,5 мг, 0,027 ммоль, 18,19% выход). ЖХ/МС: m/z 529,1 $(M+H)^+$, 0,73 мин (время удерживания).

Пример 215

(3S)-3-(3-((3-((1H-Пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота

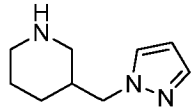


трет-Бутил 3-((1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



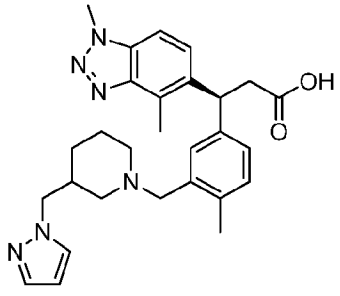
К раствору трет-бутил 3-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилата (680 мг, 2,444 ммоль) и 1H-пиразола (183 мг, 2,69 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли NaH (196 мг, 4,89 ммоль) по порциям при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 5 часов при 100°C. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали при помощи EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 2,261 ммоль, 93%выход). ЖХ/МС: m/z 266,1 $(M+H)^+$, 0,94 мин (время удерживания).

3-((1H-Пиразол-1-ил)метил)пиперидин, 2гидрохлорид



Растворяли трет-бутил 3-((1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (600 мг, 2,261 ммоль) в HCl в диоксане (4 M) (5 мл, 165 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли и остаток промывали при помощи EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (539 мг, 2,261 ммоль, 100% выход). ЖХ/МС: m/z 166,0 $(M+H)^+$, 0,41 мин (время удерживания).

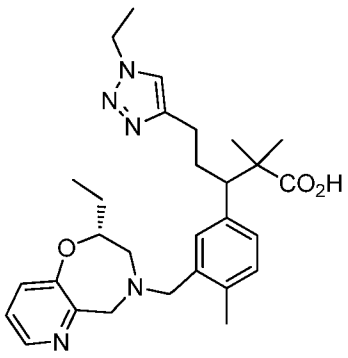
(3S)-3-(3-((3-((1H-Пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота



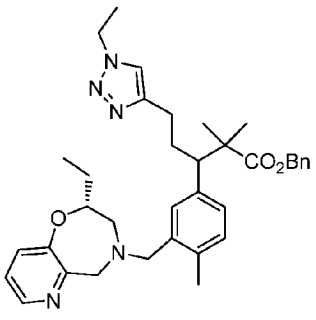
К раствору (S)-этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (100 мг, 0,259 ммоль) и 3-((1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин 2гидрохлорида (185 мг, 0,777 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли DIEA (0,362 мл, 2,073 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 1 часа при 120°C. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли в этаноле (3,00 мл). Добавляли NaOH (6M) (0,432 мл, 2,59 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage при высоком поглощении в течение 20 мин при 120°C. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя 0,1% муравьиной кислоты в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,176 ммоль, 67,8% выход). ЖХ/МС: m/z 487,4 $(M+H)^+$, 0,68 мин (время удерживания).

Пример 216

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота

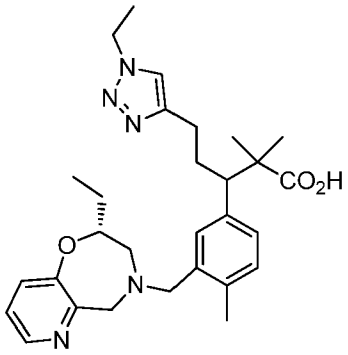


Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноат



К раствору бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (0,050 г, 0,115 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2,00 мл) добавляли тионилхлорид (0,017 мл, 0,230 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток в ацетонитриле (1,00 мл) добавляли в 10-мл микроволновой реакционный сосуд к раствору (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепина (0,023 г, 0,115 ммоль) и DIEA (0,080 мл, 0,459 ммоль) в ацетонитриле (2,00 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 1 часа, после этого добавляли дополнительное количество (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепина (0,005 г, 0,028 ммоль) и раствор нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин. В реакцию добавляли Isolute и растворитель удаляли. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-40-50% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,035 г, 44% выход) ЖХ/МС m/z=596 $(M+H)^+$, 1,07 мин (время удерживания).

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота

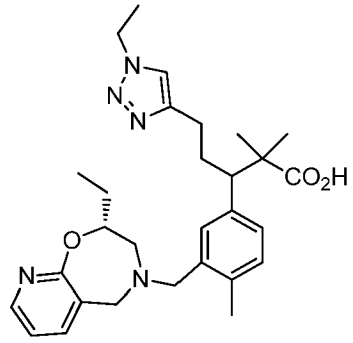


Раствор бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (0,035 г, 0,051 ммоль) в метаноле (10 мл) гидрировали в H-cube с использованием 10% Pd/C картриджа и полное H_2 давление в течение 1 часа. Растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в

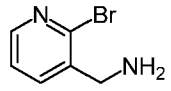
нейтральных условиях с получением указанного в заголовке соединения. (0,009 г, 35% выход) ЖХ/МС m/z=506 $(M+H)^+$, 0,84 мин (время удерживания).

Пример 217

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота

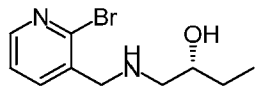


(2-Бромпиридин-3-ил)метанамин



К раствору 2-бром-3-(бромметил)пиридин гидрохлорида в этаноле (20 мл), нагреваемому при 50°C, добавляли гидроксид аммония по каплям и перемешивали при 50°C в течение 2 часов Растворитель удаляли и остаток сушили в высоком вакууме. Остаток затем растирали в порошок с дихлорметаном и твердое вещество фильтровали. Отфильтрованн твердое вещество очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-50% (10% NH_4OH-MeOH/DCM)/DCM, с получением указанного в заголовке соединения. (1,32 г, 59% выход) ЖХ/МС m/z=187 $(M+H)^+$, 0,16 мин (время удерживания).

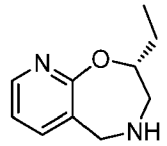
(R)-1-(((2-Бромпиридин-3-ил)метил)амино)бутан-2-ол



Раствор (2-бромпиридин-3-ил)метанамина (1,27 г, 6,79 ммоль) и (R)-2-этилоксирана (0,490 г, 6,79 ммоль) в этаноле (10 мл) в 20-мл микроволновом реакционном сосуде нагревали в микроволновом

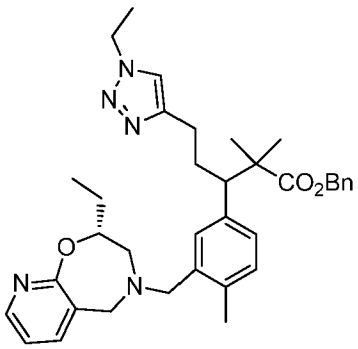
реакторе при 150°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-50-90% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,934 г, 53% выход) ЖХ/МС m/z=259 $(M+H)^+$, 0,42 мин (время удерживания).

(R)-2-Этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин



К раствору (R)-1-(((2-бромпиридин-3-ил)метил)амино)бутан-2-ола (1,365 г, 5,27 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (20 мл) добавляли трет-бутоксид калия (1,773 г, 15,80 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь охлаждали, твердые вещества фильтровали и промывали при помощи DMF и затем растворитель удаляли. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-5% MeOH/DCM, с получением указанного в заголовке соединения. (0,89 г, 95% выход) ЖХ/МС m/z=179 $(M+H)^+$, 0,23 мин (время удерживания).

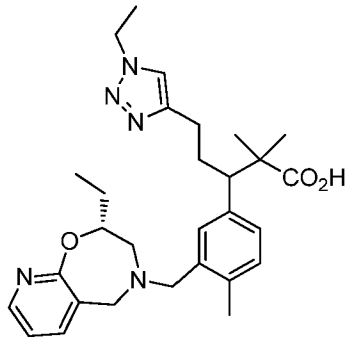
Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноат



К раствору бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (0,041 г, 0,094 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2,00 мл) добавляли тионилхлорид (0,014 мл, 0,188 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток в ацетонитриле (1,00 мл),

добавляли в 10-мл микроволновой реакционный сосуд к раствору (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепина (0,019 г, 0,094 ммоль) и DIEA (0,066 мл, 0,377 ммоль) в ацетонитриле (2,000 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-40-50% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,038 г, 67% выход) ЖХ/МС m/z=596 $(M+H)^+$, 1,03 мин (время удерживания).

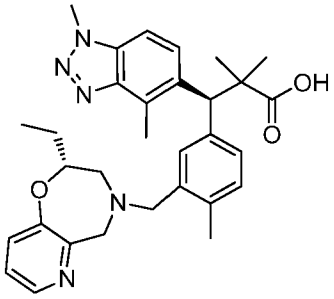
5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота



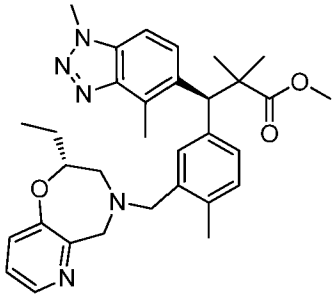
Раствор бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (0,038 г, 0,064 ммоль) в метаноле (10 мл) гидрировали в H-cube с использованием 10% Pd/C картриджа и полного H_2 давления, в течение 1,5 часа. Растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в нейтральных условиях с получением указанного в заголовке соединения. (0,008 г, 24% выход) ЖХ/МС m/z=506 $(M+H)^+$, 0,77 мин (время удерживания).

Пример 218

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, трифторацетат

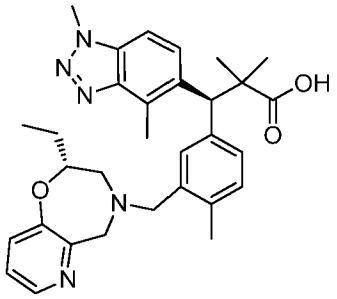


(S)-Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору (S)-метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (0,100 г, 0,262 ммоль) в дихлорметане (DCM) (3,00 мл) добавляли тионилхлорид (0,040 мл, 0,546 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток в ацетонитриле (2,00 мл) добавляли в 10-мл микроволновой реакционный сосуд к раствору (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепина (0,054 г, 0,273 ммоль) и DIEA (0,183 мл, 1,049 ммоль) в ацетонитриле (3,00 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи до 120°C в течение 1 часа. В реакцию добавляли Isolute и растворитель удаляли. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-30% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,087 г, 61% выход) ЖХ/МС m/z=542 $(M+H)^+$, 1,02 мин (время удерживания).

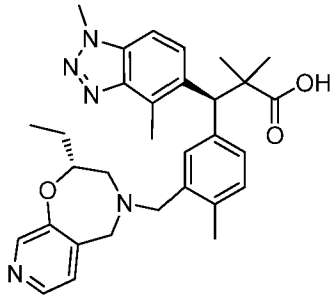
(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, трифторацетат



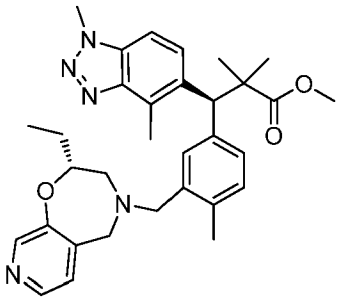
К раствору (S)-метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (0,087 г, 0,161 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2 мл), метаноле (2,000 мл) и воде (2,000 мл) в 10-мл микроволновом реакционном сосуде добавляли гидроксид лития (0,038 г, 1,606 ммоль) и раствор нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли трифторуксусной кислотой и растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения. (0,097 г, 94% выход) ЖХ/МС m/z=528 $(M+H)^+$, 0,88 мин (время удерживания).

Пример 219

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, трифторацетат

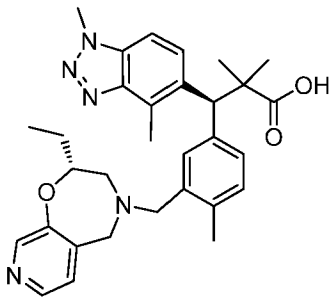


(S)-Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору (S)-метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (0,100 г, 0,262 ммоль) в дихлорметане (DCM) (3,00 мл) добавляли тионилхлорид (0,038 мл, 0,524 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток в ацетонитриле (2,00 мл) добавляли в 10-мл микроволновой реакционный сосуд к раствору (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепина (0,052 г, 0,262 ммоль) и DIEA (0,183 мл, 1,049 ммоль) в ацетонитриле (3,00 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 1 часа. В реакцию добавляли Isolute и растворитель удаляли. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-30% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,057 г, 39% выход) ЖХ/МС m/z=542 $(M+H)^+$, 0,98 мин (время удерживания).

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота, трифторацетат

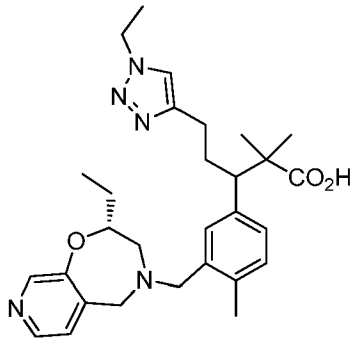


К раствору (S)-метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-

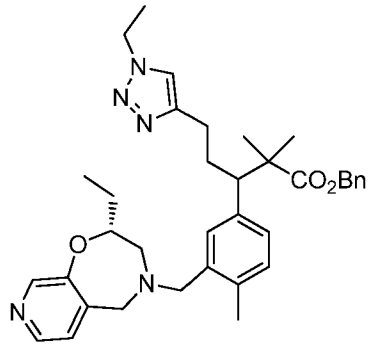
метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (0,057 г, 0,105 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2 мл), метаноле (2,000 мл) и воде (2,000 мл) в 10-мл микроволновом реакционном сосуде добавляли гидроксид лития (0,025 г, 1,052 ммоль) и раствор нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли трифторуксусной кислотой и растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения. (0,054 г, 80% выход) ЖХ/МС m/z=528 $(M+H)^+$, 0,85 мин (время удерживания).

Пример 220

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота, соль 3,2 трифторуксусной кислоты



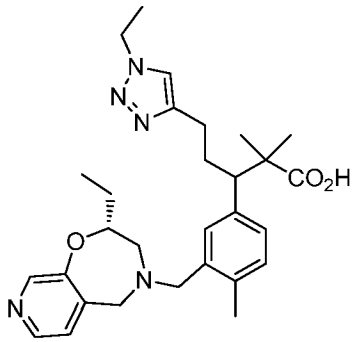
Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноат



К раствору бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (0,100 г, 0,230 ммоль) в дихлорметане (DCM) (3 мл) добавляли тионилхлорид

(0,034 мл, 0,459 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток в ацетонитриле (2 мл) добавляли в 10-мл микроволновой реакционный сосуд к раствору (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепина (0,045 г, 0,230 ммоль) и DIEA (0,160 мл, 0,918 ммоль) в ацетонитриле (3 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 1 часа. В реакцию добавляли Isolute и растворитель удаляли. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-40-50% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,058 г, 41% выход) ЖХ/МС m/z=596 $(M+H)^+$, 1,07 мин (время удерживания).

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота, соль 3,2 трифторуксусной кислоты

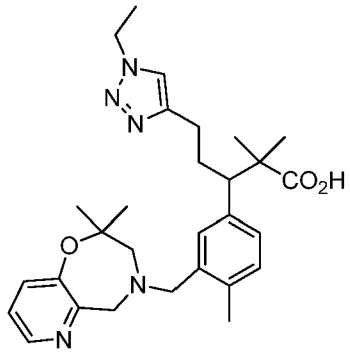


Раствор бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (0,054 г, 0,091 ммоль) в метаноле (10 мл) гидрировали в H-cube с использованием 10% Pd/C картриджа и давления H_2 50 бар, в течение 5,5 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (0,038 г, 48% выход) ЖХ/МС m/z=506 $(M+H)^+$, 0,82 мин (время удерживания).

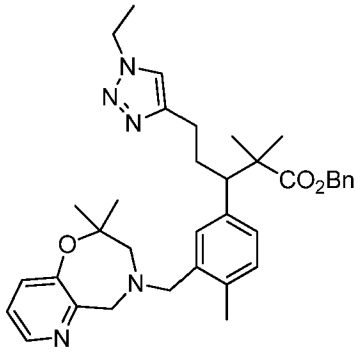
Пример 221

3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-

2,2-диметилпентановая кислота



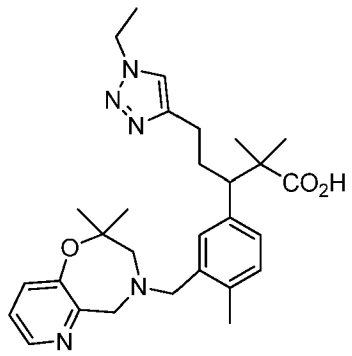
Бензил 3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноат



К раствору бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (0,050 г, 0,115 ммоль) в дихлорметане (DCM) (3 мл) добавляли тионилхлорид (0,017 мл, 0,230 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) в 10-мл микроволновом реакционном сосуде. К этому раствору добавляли 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин гидрохлорид (0,027 г, 0,126 ммоль) и DIEA (0,080 мл, 0,459 ммоль). Реакции нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-40% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,051 г, 60% выход) ЖХ/МС m/z=596 $(M+H)^+$, 1,12 мин (время удерживания).

3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-

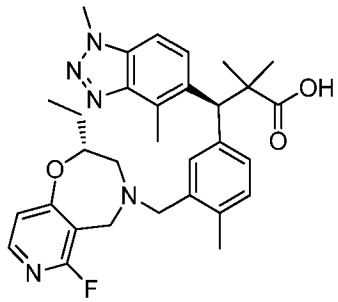
2,2-диметилпентановая кислота



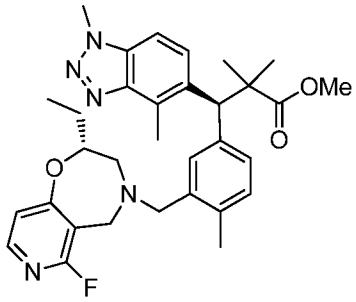
Раствор бензил 3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноата (0,051 г, 0,069 ммоль) в метаноле (10 мл) гидрировали в H-cube с использованием 10% Pd/C картриджа и полного H_2 давления, в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в нейтральных условиях с получением указанного в заголовке соединения. (0,011 г, 31% выход) ЖХ/МС m/z=506 $(M+H)^+$, 0,89 мин (время удерживания).

Пример 222

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-6-фтор-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота

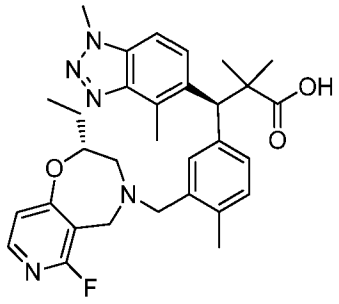


(S)-Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-6-фтор-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору (R)-2-этил-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепина (0,030 г, 0,153 ммоль) в ацетонитриле (10,00 мл) в 5-мл микроволновом реакционном сосуде добавляли (S)-метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (0,061 г, 0,153 ммоль) и DIEA (0,080 мл, 0,459 ммоль) и нагревали при 120°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-25-40% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,056 г, 65% выход) ЖХ/МС m/z=560 $(M+H)^+$, 1,01 мин (время удерживания).

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-6-фтор-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота

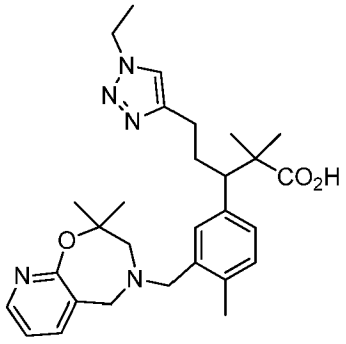


К раствору (S)-метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-6-фтор-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (56 мг, 0,100 ммоль) в метаноле (4 мл) и воде (2 мл) в 10-мл микроволновом реакционном сосуде добавляли LiOH (11,98 мг, 0,500 ммоль) и раствор нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 7 часов. Реакционную смесь подкисляли муравьиной кислотой и растворитель удаляли. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ,

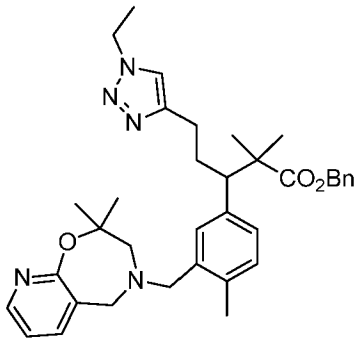
используя муравьиную кислоту в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения. (0,004 г, 6,6% выход) ЖХ/МС m/z=546 $(M+H)^+$, 0,92 мин (время удерживания).

Пример 223

3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентановая кислота



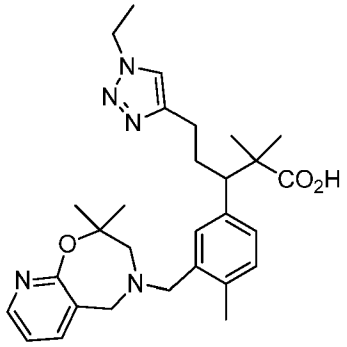
Бензил 3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноат



К раствору бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (0,050 г, 0,115 ммоль) в дихлорметане (DCM) (3 мл) добавляли тионилхлорид (0,017 мл, 0,230 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) в 10-мл микроволновом реакционном сосуде. К этому раствору добавляли 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин (0,045 г, 0,126 ммоль) и DIEA (0,080 мл, 0,459 ммоль). Реакции нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 1,5 часа.

Растворитель удаляли и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-40% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,055 г, 80% выход) ЖХ/МС m/z=596 $(M+H)^+$, 1,06 мин (время удерживания).

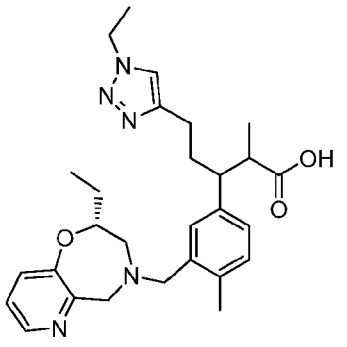
3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентановая кислота



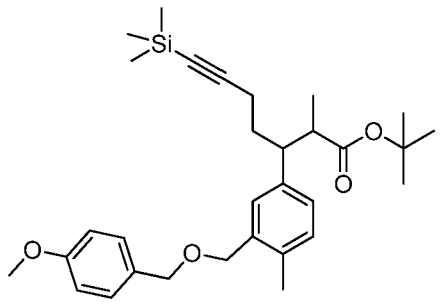
Раствор бензил 3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноата (0,047 г, 0,079 ммоль) в метаноле (10 мл) гидрировали в H-cube с использованием 10% Pd/C картриджа и полного H_2 давления, в течение 20 мин. Растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя муравьиную кислоту в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения. (0,014 г, 35% выход) ЖХ/МС m/z=506 $(M+H)^+$, 0,81 мин (время удерживания).

Пример 224

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановая кислота, соль 0,20 муравьиной кислоты

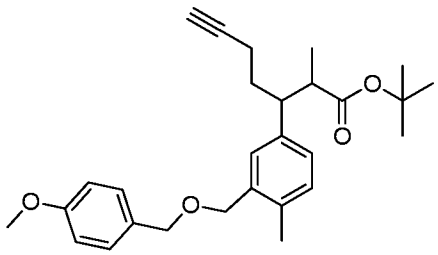


трет-Бутил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метил-7-(триметилсилил)гепт-6-иноат



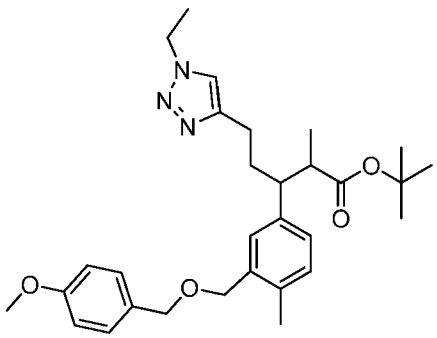
Раствор -70°C диизопропиламина (0,643 мл, 4,52 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4,5 мл) обрабатывали при помощи 1,6 М н-бутиллития (1,693 мл, 2,71 ммоль) и перемешивали при -70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до -40°C (сухой лед ацетонитрил) в течение 10 мин и затем снова охлаждали до - 70°C. Трет-бутилпропионат (0,544 мл, 3,61 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4,50 мл) добавляли по каплям к -70°C раствору. Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 45 мин, нагревали быстро до -50°C и затем снова охлаждали до -70°C. После этого (5-бром-5-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)пент-1-ин-1-ил)триметилсилан (0,415 г, 0,903 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (0,5 мл) добавляли по каплям к енолляту, с последующим добавлением сухого DMPU (2,178 мл, 18,06 ммоль), и перемешивали при -70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем нагревали до -40°C и перемешивали в течение 2 часов (сухой лед/ацетонитрил). Реакционную смесь гасили при помощи 5 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl, разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (75 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×25 мл), насыщенным раствором NaCl (25 мл) и затем сушили при помощи Na_2SO_4. Растворитель удаляли и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-10% EtOAc/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,189 г, 41% выход) ЖХ/МС m/z=531 $(M+Na)^+$, 1,75 мин (время удерживания).

трет-Бутил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метилгепт-6-иноат



К раствору трет-бутил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метил-7-(триметилсилил)гепт-6-иноата (0,628 г, 1,234 ммоль) в метаноле (6,17 мл) добавляли K_2CO_3 (0,853 г, 6,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 3× при помощи DCM. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-10% EtOAc/гексан, с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров. (0,313 г, 55% выход) ЖХ/МС m/z=459 $(M+Na)^+$, 1,51,1,54 мин (время удерживания).

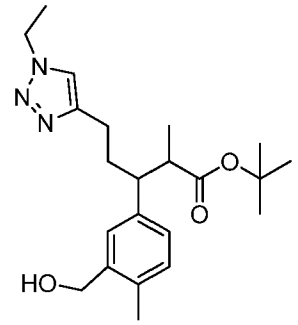
трет-Бутил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноат



К раствору трет-бутил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метилгепт-6-иноата (0,331 г, 0,758 ммоль) в трет-бутаноле (2,00 мл) и воде (1,50 мл) в 10-мл микроволновом реакционном сосуде добавляли иодэтан (0,153 мл, 1,895 ммоль), иодид меди(I) (0,022 г, 0,114 ммоль), азид натрия (0,123 г, 1,895 ммоль) и DIEA (0,026 мл, 0,152 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали при помощи 2× EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили при

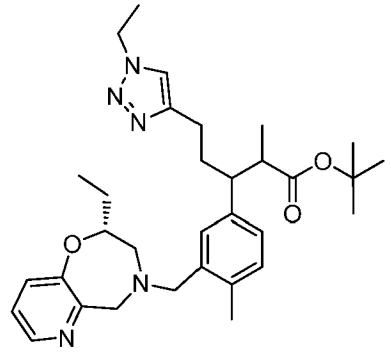
помощи $MgSO_4$. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-70% EtOAc/гексан, с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров. (0,270 г, 70% выход) ЖХ/МС m/z=508 $(M+H)^+$, 1,34, 1,38 мин (время удерживания)

трет-Бутил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноат



К раствору трет-бутил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата (0,270 г, 0,532 ммоль) в дихлорметане (DCM) (10,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляли DDQ (0,145 г, 0,638 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-5% MeOH/DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси стереоизомеров. Смесь стереоизомеров разделяли обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в нейтральных условиях с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси энантиомеров. (0,124 г, 60% выход) ЖХ/МС m/z=388 $(M+H)^+$, 1,01 мин (время удерживания)

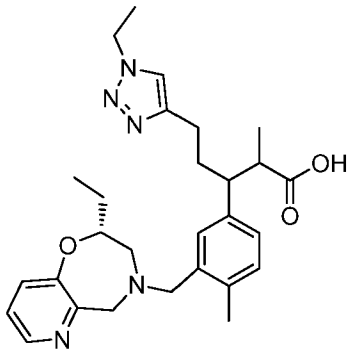
трет-Бутил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноат



К раствору трет-бутил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-

(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата (0,062 г, 0,160 ммоль) в дихлорметане (DCM) (3 мл) добавляли тионилхлорид (0,023 мл, 0,320 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток растворяли в ацетонитриле (4 мл). К этому раствору добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин гидрохлорид (0,041 г, 0,192 ммоль) и DIEA (0,112 мл, 0,640 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-40% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,068 г, 78% выход) ЖХ/МС m/z=548 $(M+H)^+$, 1,02 мин (время удерживания).

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановая кислота, соль 0,20 муравьиной кислоты



Раствор трет-бутил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата (0,065 г, 0,114 ммоль) в муравьиной кислоте (1,00 мл, 22,94 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 8 часов. Реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя муравьиную кислоту в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения. (0,039 г, 69%

выход) ЖХ/МС m/z=492 $(M+H)^+$, 0,80 мин (время удерживания).

Схема A

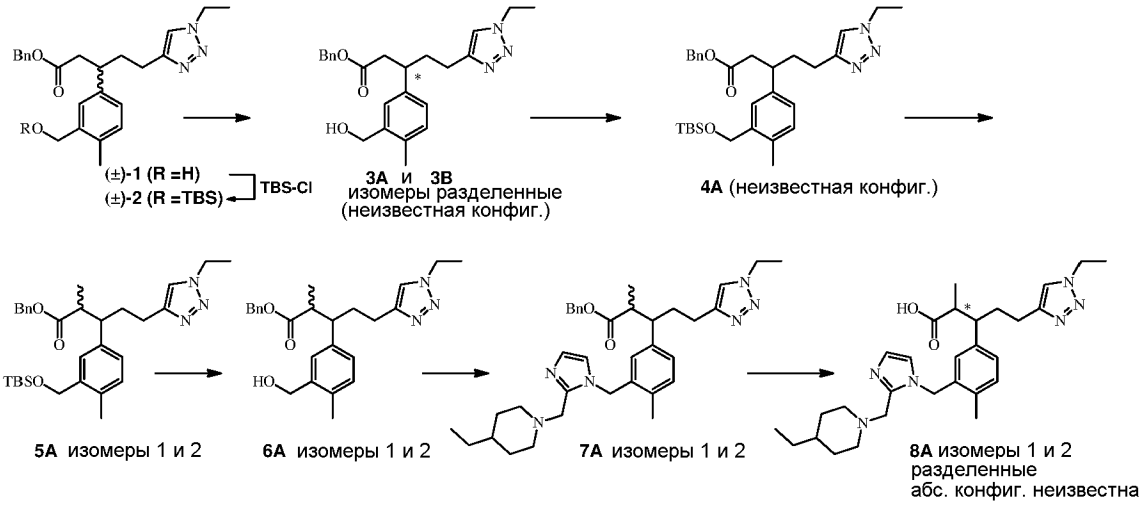


Схема B

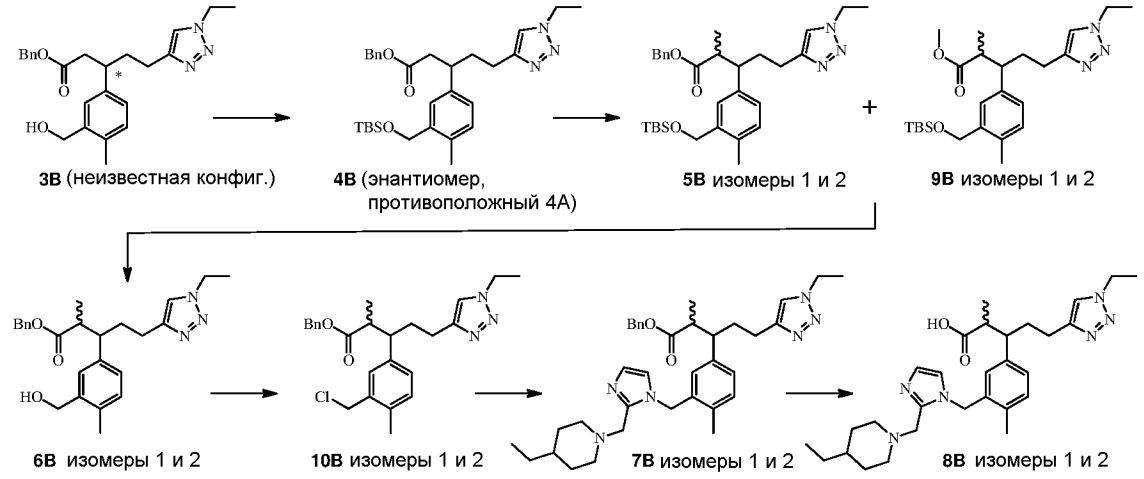


Схема C

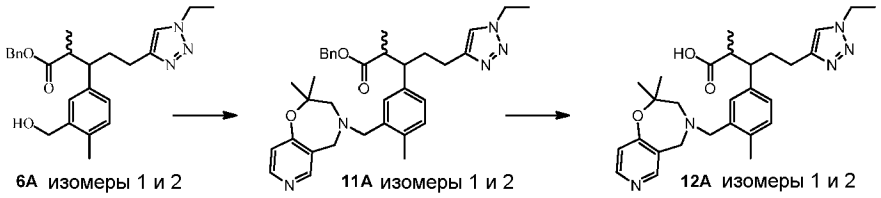
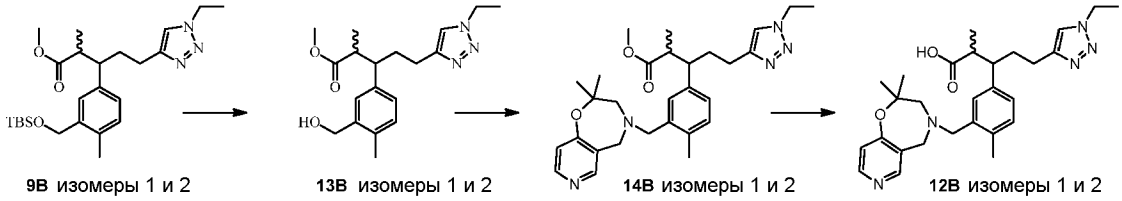


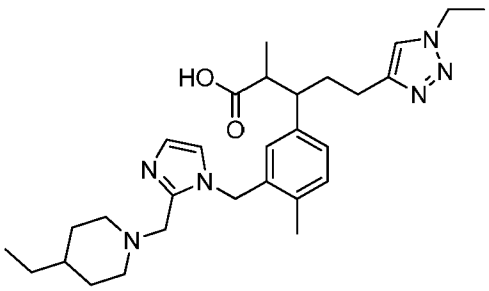
Схема D



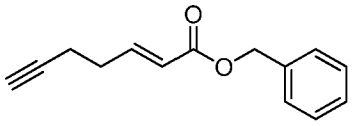
Пример 225

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-

этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановая кислота, соль трифторуксусной кислоты (Соединение 9, Изомер 1, Схема A)

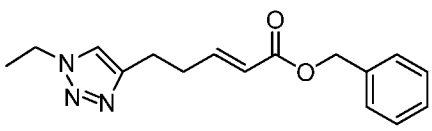


(E)-Бензил гепт-2-ен-6-иноат



К раствору 3-((2-(диметоксифосфорил)ацетокси)метил)бензол-1-илия (51,7 г, 201 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (150 мл) добавляли гидрид натрия (8,04 г, 201 ммоль)) небольшими порциями при 0°C. После перемешивания в течение 35 мин при 0°C медленно добавляли пент-4-иналь (15,0 г, 183 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 50 мин. Затем добавляли 100 мл насыщенного раствора NH_4Cl и раствор экстрагировали при помощи DCM (2×). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир =1:50) с получением указанного в заголовке соединения (E)-бензил гепт-2-ен-6-иноата (12,0 г, 56,0 ммоль, 30,7% выход) в виде масла. ЖХ/МС m/z 215,1 $(M+H)^+$, 2,00 мин (время удерживания)

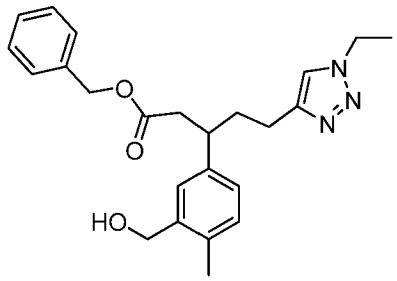
(E)-Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноат



К раствору (E)-бензил гепт-2-ен-6-иноата (10,0 г, 46,7 ммоль) в тетрагидрофурае (ТГФ) (200,0 мл) и воде (200,0 мл) добавляли медленно азид натрия (9,10 г, 140 ммоль), иодэтан (21,84 г, 140 ммоль), иодид меди(I) (1,778 г, 9,33 ммоль) и $NaHCO_3$ (11,76 г, 140 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь

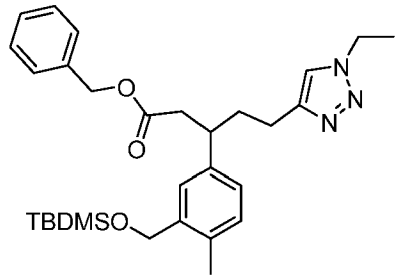
перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Органический слой концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир =1:10) с получением указанного в заголовке соединения (E)-бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноата (7,5 г, 24,97 ммоль, 53,5% выход). ЖХ/МС m/z 286,2 $(M+H)^+$, 1,78 мин (время удерживания)

Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пентаноат (Соединение (±)-1, Схема A)



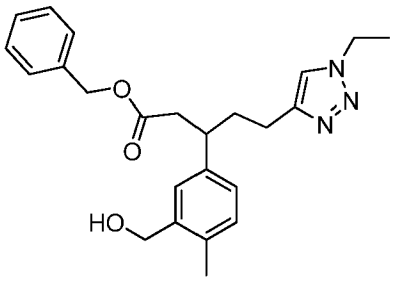
К раствору (E)-бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноата (3,0 г, 10,51 ммоль) в 1,4-диоксане (28 мл) и воде (11,20 мл) добавляли (2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол (3,91 г, 15,77 ммоль), $[Rh(COD)Cl]_2$ (0,518 г, 1,051 ммоль) и триэтиламин (4,37 мл, 31,5 ммоль). Поток аргона пропускали через смесь в течение 5 мин и затем реакционную смесь нагревали в атмосфере Ar при 90°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через слой целита и разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали при помощи 3× EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-40% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (2,66 г, 62% выход) ЖХ/МС m/z=408 $(M+H)^+$, 1,05 мин (время удерживания).

Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат (Соединение (±)-2, Схема A)



К раствору бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пентаноата (Соединение 1, Схема A) (2,65 г, 6,50 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (25 мл) при 0°C добавляли имидазол (2,214 г, 32,5 ммоль), с последующим добавлением трет-бутилдиметилхлорсилана (2,94 г, 19,51 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 часов, при этом медленно нагревая от 0°C до температуры окружающей среды. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали при помощи DCM. Объединенные органические слои промывали водой и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-100% EtOAc/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (3,23 г, 95% выход) ЖХ/МС m/z=522 $(M+H)^+$, 1,54 мин (время удерживания).

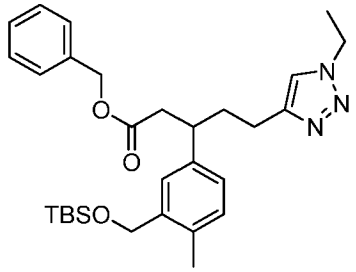
Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пентаноат (Соединение 3A, Схема A)



К раствору бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (Соединение 2, Схема A) (3,45 г, 6,61 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (30 мл) добавляли TBAF (13,22 мл, 13,22 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 20 часов. Реакционную смесь затем разбавляли при помощи EtOAc и промывали 2× водой и насыщенным раствором NaCl. Органический слой концентрировали и остаток очищали флэш-

хроматографией, элюируя при помощи 0-90% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением 3,23 г смеси стереоизомеров указанного в заголовке соединения. Это соединение объединяли с другой партией этого же соединения, полученной способом, аналогичным тому, который описан выше. Объединенное вещество очищали хиральной СКФХ хроматографией (Колонка: Chiralpak AY 20×250мм; Сорастворитель: 25% EtOH; Скорость потока: 50 мг/мин; Обратное давление: 100 бар) с получением чистых энантиомеров указанных в заголовке соединений с неизвестной абсолютной конфигурацией. (Соединение 3A, Схема A) (1,48 г) (хиральная СКФХ, время удерживания: 3,82 мин) ЖХ/МС m/z=408 $(M+H)^+$, 1,02 мин (время удерживания). (Соединение 3B, Схема A) (1,51 г) (хиральная СКФХ, время удерживания: 5,63 мин) ЖХ/МС m/z=408 (M+H)+, 1,01 мин (время удерживания).

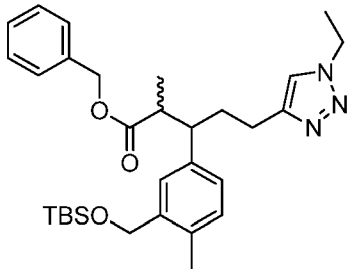
Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат (Соединение 4A, Схема A)



К раствору бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пентаноата (Соединение 3A, Схема A) (1,484 г, 3,64 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (20 мл) при 0°C добавляли имидазол (1,240 г, 18,21 ммоль), с последующим добавлением трет-бутилдиметилхлорсилана (1,647 г, 10,93 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 4 часов, медленно нагревая при этом от 0°C до температуры окружающей среды. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали при помощи DCM. Объединенные органические слои промывали водой и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-100% EtOAc/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (1,55 г, 82%

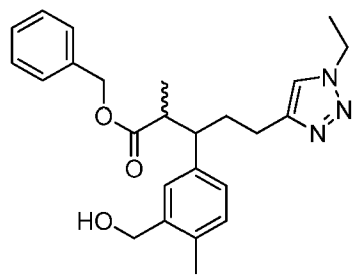
выход) ЖХ/МС m/z=522 $(M+H)^+$, 1,60 мин (время удерживания).

Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентаноат (Соединение 5A, Изомеры 1 и 2, Схема A)



К раствору бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (Соединение 4A, Схема A) (1,031 г, 1,976 ммоль) и 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинона (0,238 мл, 1,976 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (20 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли 1M LiHMDS (4,94 мл, 4,94 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 50 мин. К реакционной смеси добавляли 2M метилиодида (6,92 мл, 13,83 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 25 мин при -78°C, затем гасили MeOH и водой. Неочищенный продукт экстрагировали при помощи DCM и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-70% EtOAc/гексан, с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси изомеров. (0,810 г, 77% выход) ЖХ/МС m/z=536 $(M+H)^+$, 1,65, 1,69 мин (время удерживания).

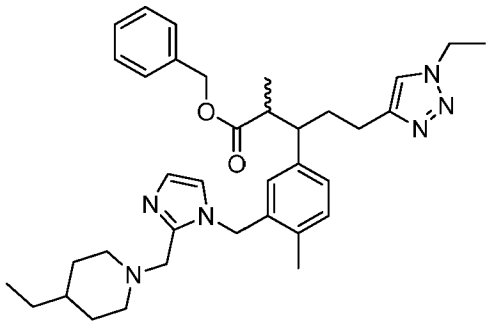
Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноат (Соединение 6A, Изомеры 1 и 2, Схема A)



К раствору бензил 3-(3-(((трет-

бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентаноата (Соединение 5A, Изомеры 1 и 2, Схема A) (0,810 г, 1,512 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (15 мл) добавляли TBAF (3,02 мл, 3,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 21 часа. Реакционную смесь затем разбавляли при помощи EtOAc и промывали 2× водой и насыщенным раствором NaCl. Органический слой концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-90% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров. (0,490 г, 77% выход) ЖХ/МС m/z=422 $(M+H)^+$, 1,06,1,08 мин (время удерживания).

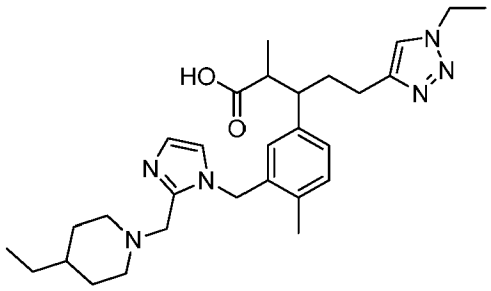
Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноат (Соединение 7A, Изомеры 1 и 2, Схема A)



К раствору бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата (Соединение 6A, Изомеры 1 и 2, Схема A) (266 мг, 0,631 ммоль) в дихлорметане (DCM) (3 мл) добавляли DIEA (0,331 мл, 1,893 ммоль), с последующим добавлением $SOCl_2$ (0,092 мл, 1,262 ммоль), и перемешивали в течение 1,5 часа при 0°C. Растворитель удаляли и остаток снова растворяли в N,N-диметилформамиде (DMF) (3,00 мл). К реакционной смеси добавляли 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)-4-этилпиперидин, соль трифторуксусной кислоты (388 мг, 1,262 ммоль), и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 1 часа 45 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали при помощи DCM. Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-100% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением указанного в заголовке

соединения в виде неочищенной смеси с DMF. ЖХ/МС m/z=597 $(M+H)^+$, 1,10 мин (время удерживания). Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановая кислота, соль трифторуксусной кислоты (Соединение 8A, Изомер 1, Схема A)

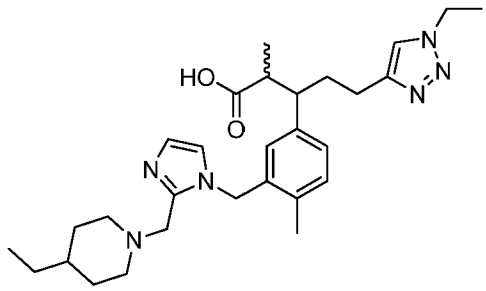


Смесь бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата (Соединение 7, Изомеры 1 и 2, Схема A) (120 мг, 0,099 ммоль) и 5% Pd-C (105 мг, 0,049 ммоль) в метаноле (30 мл) гидрировали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли. Остаток растворяли в метаноле и подвергали to H_2 в H-cube в течение 2 часов при 25°C с использованием 10% Pd-C картриджа и скорости потока 1 мл/мин. Затем раствор гидроксида лития (35,4 мг, 1,478 ммоль) в воде (5 мл) добавляли к раствору в метаноле (30 мл). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 48 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением двух энантиомерно чистых указанных в заголовке соединений. (Соединение 8A, Изомер 1, Схема A):(0,038 г, 62% выход) ЖХ/МС m/z 507 $(M+H)^+$, 0,86 мин (время удерживания). (Соединение 8A, Изомер 2, Схема A):(0,006 г, 10% выход) ЖХ/МС m/z=507 (M+H)+, 0,84 мин (время удерживания)

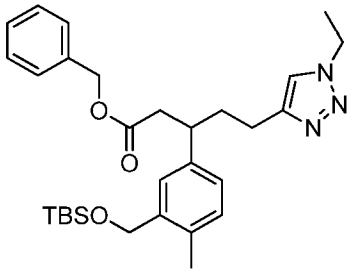
Пример 226

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-

2-метилпентановая кислота, соль трифторуксусной кислоты (Соединение 8B, Изомеры 1 и 2, Схема B)



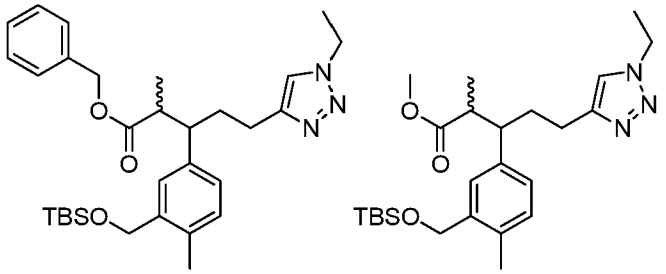
Бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат (Соединение 4B, Изомер 2, Схема A)



К раствору бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пентаноата (Соединение 3B, Схема A) (1,511 г, 3,71 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (20 мл) при 0°C добавляли имидазол (1,262 г, 18,54 ммоль), с последующим добавлением трет-бутилдиметилхлорсилана (1,677 г, 11,12 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 4 часов, медленно нагревая при этом от 0°C до температуры окружающей среды. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали при помощи DCM. Объединенные органические слои промывали водой, затем концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-100% EtOAc/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (1,418 г, 73% выход) ЖХ/МС m/z=522 $(M+H)^+$, 1,63 мин (время удерживания).

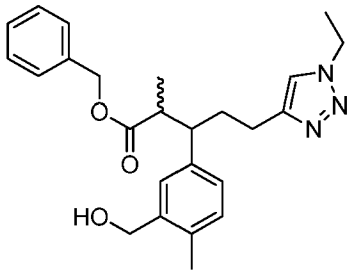
Смесь бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентаноата (Соединение 5B, Изомеры 1 и 2, Схема B) и метил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентаноата (Соединение 9B, Изомеры 1 и 2,

Схема B)

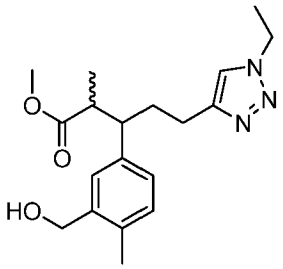


К раствору бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (Соединение 4B, Схема B) (1,5 г, 2,87 ммоль) и 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинона (0,347 мл, 2,87 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (20 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли 1M LiHMDS (7,19 мл, 7,19 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 50 мин. К реакционной смеси добавляли 2M метилиодида (10,06 мл, 20,12 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 25 мин при -78°C, затем гасили при помощи MeOH. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-100% EtOAc/гексан, с получением неочищенной смеси, содержащей указанные в заголовке соединения. Это неочищенное вещество снова очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-55% EtOAc/гексан, с получением смеси указанных в заголовке соединений (0,901 г). Эту смесь использовали далее без дополнительной очистки. ЖХ/МС [Бензиловый сложный эфир (Соединение 5B, Изомеры 1 и 2, Схема B)] m/z 536,3 [M+H]+, 1,68 мин (время удерживания). [Метиловый сложный эфир (Соединение 9B, Изомеры 1 и 2, Схема B)] m/z=460,3 $(M+H)^+$, 1,48 мин и 1,53 мин (время удерживания)

Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноат (Соединение 6B, Изомеры 1 и 2, Схема B)



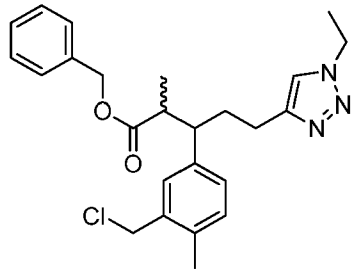
Метил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноат (Соединение 13B, Изомеры 1 и 2, Схема D)



Смесь бензил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентаноата (Соединение 5B, Изомеры 1 и 2, Схема B) и метил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентаноата (Соединение 9B, Изомеры 1 и 2, Схема B) (901 мг) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ) (15 мл), с последующим добавлением TBAF (1,196 мл, 1,196 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 19 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали 2× водой и насыщенным раствором NaCl. Органический слой концентрировали и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в нейтральных условиях с получением бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата (Соединение 6B, Изомеры 1 и 2, Схема B) (0,091 г) ЖХ/МС m/z 422 (M+H)+, 1,06 мин (время удерживания) и метил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата (Соединение 13B, Изомеры 1 и 2, Схема D) (0,459 г) ЖХ/МС m/z=346 $(M+H)^+$, 0,78 мин и 0,82 мин (время удерживания)

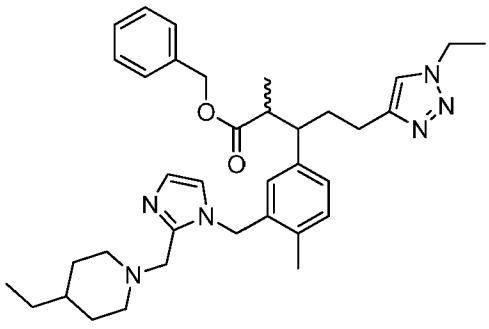
Бензил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентаноат (Соединение 10B, Изомеры 1 и 2,

Схема B)



К раствору бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата (Соединение 6B, Изомеры 1 и 2, Схема B) (95 мг, 0,225 ммоль) в дихлорметане (DCM) (3 мл) добавляли DIEA (0,118 мл, 0,676 ммоль), с последующим добавлением $SOCl_2$ (0,033 мл, 0,451 ммоль), и перемешивали в течение 1,5 часа на бане лед-вода. Растворитель удаляли и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-10% MeOH/DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенной смеси. Эту смесь использовали далее без дополнительной очистки. (0,079 г) ЖХ/МС m/z=440 $(M+H)^+$, 1,30 мин (время удерживания).

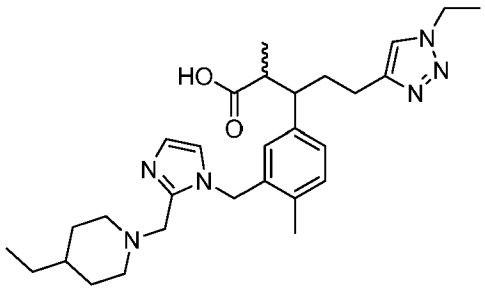
Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноат (Соединение 7B, Изомеры 1 и 2, Схема B)



К раствору 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)-4-этилпиперидин, соль трифторуксусной кислоты (110 мг, 0,359 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (3 мл) добавляли 1M LiHMDS (0,539 мл, 0,539 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин при 0°C. К этой реакционной смеси добавляли бензил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентаноат (Соединение 10B, Изомеры 1 и 2, Схема B) (79 мг, 0,180 ммоль). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться

в течение 1 часа. К реакционной смеси при 0°C добавляли еще одну порцию LiHMDS (0,539 мл, 0,539 ммоль). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться еще в течение 1 часа. К реакционной смеси при температуре окружающей среды добавляли еще одну порцию LiHMDS (0,539 мл, 0,539 ммоль). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться еще в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, разбавляли водой и экстрагировали при помощи DCM. Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-100% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (0,045 г, 42% выход) ЖХ/МС m/z=597 $(M+H)^+$, 1,10 мин (время удерживания).

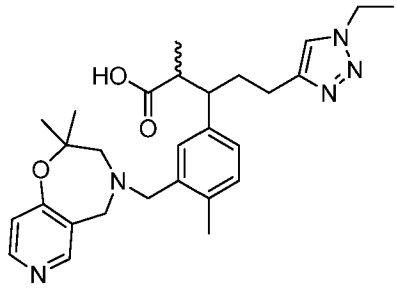
(2S,3R)-5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановая кислота, соль трифторуксусной кислоты (Соединение 8B, Изомеры 1 и 2, Схема B)



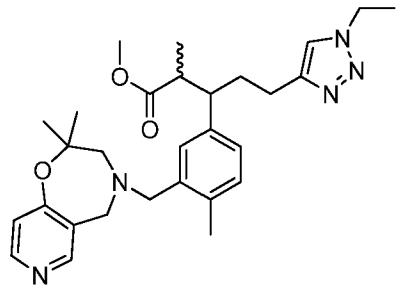
Раствор бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата (Соединение 16, Изомеры 1 и 2, Схема A) (45 мг, 0,037 ммоль) в метаноле (10 мл) гидрировали в H-cube в течение 2 часов при 40°C с использованием 10% Pd-C картриджа и скорости потока 1 мл/мин. Растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси изомеров. (0,028 г) ЖХ/МС m/z=507 $(M+H)^+$, 0,76 мин (время удерживания).

Пример 227

3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентановая кислота, соль трифторуксусной кислоты (Соединение 12B, Изомеры 1 и 2, Схема D)



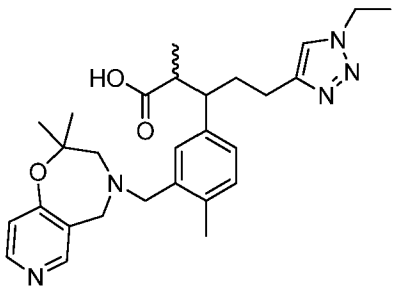
Метил 3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентаноат (Соединение 14B, Изомеры 1 и 2, Схема D)



К раствору метил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата (Соединение 13B, Изомеры 1 и 2, Схема B) (202 мг, 0,585 ммоль) в дихлорметане (DCM) (3 мл) добавляли DIEA (0,306 мл, 1,754 ммоль), с последующим добавлением $SOCl_2$ (0,085 мл, 1,170 ммоль). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1,5 часа на бане лед-вода. Растворитель удаляли и смесь снова растворяли в N,N-диметилформамиде (DMF) (3,00 мл). К реакционной смеси добавляли 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорид (251 мг, 1,170 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали при помощи DCM. Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-80% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенной смеси с DMF

(0,314 г) ЖХ/МС m/z=506 $(M+H)^+$, 0,91 мин и 0,93 мин (время удерживания). Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

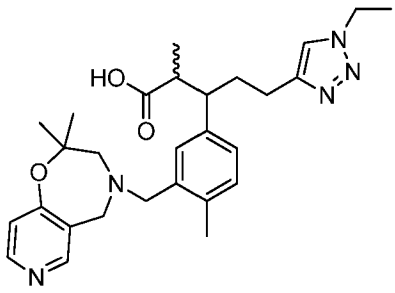
(2S,3R)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентановая кислота, соль трифторуксусной кислоты (Соединение 12B, Изомеры 1 и 2, Схема D)



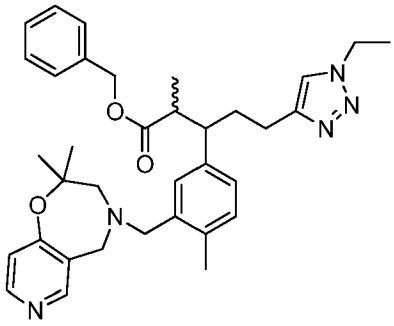
К раствору метил 3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентаноата (Соединение 14B, Изомеры 1 и 2, Схема D) (310 мг, 0,613 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (6 мл) добавляли раствор LiOH (147 мг, 6,13 ммоль) в воде (2 мл), с последующим добавлением метанола (1 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 19 часов. Растворители упаривали и водный слой подкисляли, затем экстрагировали при помощи DCM. Растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси изомеров. (0,094 г, 25% выход) ЖХ/МС m/z=492 $(M+H)^+$, 0,80 мин (время удерживания).

Пример 228

3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентановая кислота (Соединение 12A, Изомеры 1 и 2, Схема C)

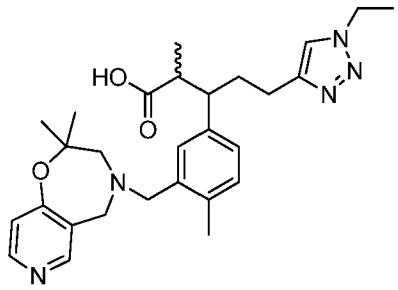


Бензил 3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентаноат (Соединение 11, Изомеры 1 и 2, Схема C)



К раствору бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метилпентаноата (Соединение 6A, Изомеры 1 и 2, Схема C) (159 мг, 0,377 ммоль) в дихлорметане (DCM) (3 мл) добавляли DIEA (0,198 мл, 1,132 ммоль), с последующим добавлением $SOCl_2$ (0,055 мл, 0,754 ммоль). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1,5 часа на бане лед-вода. Растворитель удаляли и остаток снова растворяли в N,N-диметилформамиде (DMF) (3,00 мл). К реакционной смеси добавляли 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин гидрохлорид (162 мг, 0,754 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи () при 120°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали при помощи DCM. Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-90% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенной смеси с DMF (0,245 г) ЖХ/МС m/z=582 $(M+H)^+$, 1,00 мин. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

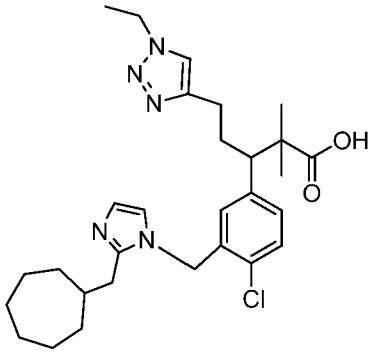
3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентановая кислота (Соединение 12A, Изомеры 1 и 2, Схема C)



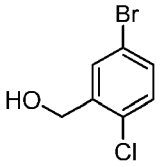
Раствор бензил 3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентаноата (Соединение 11A, Изомеры 1 и 2, Схема C) (245 мг, 0,379 ммоль) в метаноле (15 мл) гидрировали в H-cube в течение 2 часов при 30°C и 20 бар (давление) с использованием 10% Pd-C картриджа и скорости потока 1 мл/мин. Растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения. (0,028 г, 15% выход) ЖХ/МС m/z=492 $(M+H)^+$, 0,89 мин (время удерживания).

Пример 229

Бензил 3-(4-хлор-3-((2-(циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноат

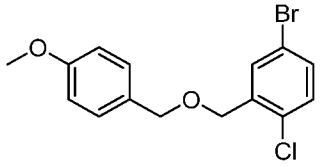


(5-Бром-2-хлорфенил)метанол



Раствор 5-бром-2-хлорбензойной кислоты (5 г, 21,23 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) при 0°C, затем к реакционной смеси добавляли 10М комплекса боран-метилсульфид (1,062 мл, 10,62 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 23°C и перемешивали в течение 14 часов. Реакционную смесь охлаждали на бане с ледяной водой и медленно добавляли метанол (2,00 мл). Когда основное газовыделение прекращалось, летучие растворители удаляли в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали снова при помощи EtOAc (50 мл) и объединенную EtOAc фазу промывали водой (5 мл), насыщенным водным раствором NaCl, сушили при помощи Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта. (4,624 г, 20,88 ммоль, 98% выход) ЖХ/МС m/z= 219 $(M+H)^+$, 0,79 мин (время удерживания).

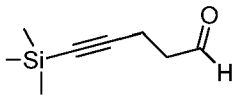
4-Бром-1-хлор-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)бензол



5-бром-2-хлорфенил)метанол (5,361 г, 24,21 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (DMF) (40 мл) в атмосфере аргона и охлаждали на ледяной бане при 0°C. Добавляли 60% гидрид натрия (1,936 г, 48,4 ммоль) осторожно несколькими порциями. Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1 часа, затем охлаждали до 10°C и добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (4,92 мл, 36,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 14 часов. Реакционную смесь осторожно гасили водой (25 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и EtOAc (300 мл). Слои разделяли и продукт экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (4×100 мл),

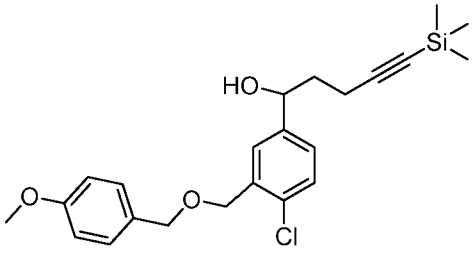
насыщенным водным раствором NaCl (2×100 мл) и сушили при помощи Na_2SO_4. Растворитель концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-100% ацетона/гексан, с получением указанного в заголовке соединения (5,81 г, 15,48 ммоль, 63,9% выход) ЖХ/МС m/z=339 (M+H)+, 1,40 мин. (время удерживания).

5-(Триметилсилил)пент-4-иналь



5-(Триметилсилил)пент-4-ин-1-ол (6,81 мл, 37,5 ммоль) растворяли в дихлорметане (DCM) (30 мл) и добавляли по порциям к раствору периодинана Десса-Мартина (19,54 г, 46,1 ммоль) в DCM (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь разбавляли дополнительным количеством дихлорметана (DCM) (10,0 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили раствором тиосульфата натрия (10 г), содержащим $NaHCO_3$. Водный слой промывали при помощи DCM (30 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Растворитель концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-25% ацетона/гексан, с получением указанного в заголовке соединения (4,78 г, 31,0 ммоль, 83% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) d м.д. 0,14 (с, 9 H) 2,50-2,57 (м, 2 H) 2,63-2,70 (м, 2 H) 9,79 (с, 1 H)

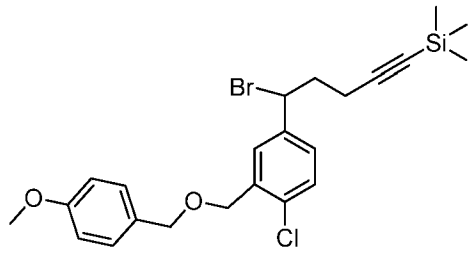
1-(4-Хлор-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)фенил)-5-(триметилсилил)пент-4-ин-1-ол



5-(Триметилсилил)пент-4-иналь (4,22 г, 27,4 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (ТГФ) (81 мл) и перемешивали с активированными молекулярными ситами в течение 2 часов. В отдельной колбе, 4-бром-1-хлор-2-(((4-

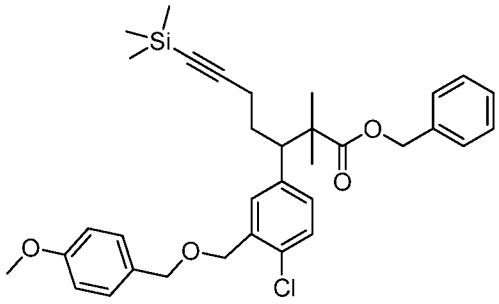
метоксибензил)окси)метил)бензол (4,45 г, 13,03 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (ТГФ) (81 мл) и перемешивали с активированными молекулярными ситами в течение 2 часов. Этот раствор охлаждали до -78°C и к реакционной смеси добавляли 1,6М н-бутиллитий (9,77 мл, 15,63 ммоль). Затем медленно добавляли 5-(триметилсилил)пент-4-иналь (4,22 г, 27,4 ммоль) в ТГФ и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и EtOAc (75 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (50 мл) и объединенные органические слои промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором NaCl (50 мл) и сушили при помощи Na_2SO_4. Растворитель концентрировали и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в нейтральных условиях с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 2,398 ммоль, 18,41% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) d м.д. 0,11-0,25 (м, 9 H) 2,79 (с, 1 H) 3,84 (с, 4 H) 4,61 (с, 2 H) 4,65 (с, 2 H) 4,88 (дд, J=7,53, 5,02 Гц, 1 H) 6,93 (д, J=8,03 Гц, 3 H) 7,24 (д, J=2,01 Гц, 1 H) 7,32-7,39 (м, 3 H) 7,52 (с, 1 H)

(5-Бром-5-(4-хлор-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)фенил)пент-1-ин-1-ил)триметилсилан



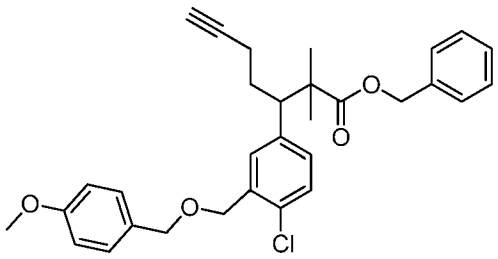
1-(4-Хлор-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)фенил)-5-(триметилсилил)пент-4-ин-1-ол (1 г, 2,398 ммоль) растворяли в дихлорметане (DCM) (48,0 мл). Добавляли трифенилфосфин (полимер-связанный, 2,26 ммоль/г) (3,18 г, 7,19 ммоль) с перброммметаном (0,954 г, 2,88 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Растворитель концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-25% ацетона/гексан, с получением указанного в заголовке соединения (0,830 г, 1,729 ммоль, 72,1% выход). ЖХ/МС m/z=479 $(M+H)^+$, 1,76 мин (время удерживания).

Бензил 3-(4-хлор-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)фенил)-2,2-диметил-7-(триметилсилил)гепт-6-иноат



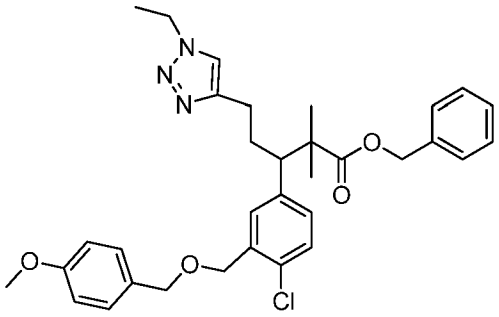
Диизопропиламин (2,424 мл, 17,29 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ) (25,8 мл) и охлаждали до -70°C. Реакционную смесь обрабатывали раствором 1,6М н-бутиллития (в гексане) (6,49 мл, 10,38 ммоль) и перемешивали при -70°C в течение 15 мин, нагревали до 0°C в течение 15 мин, и затем снова охлаждали до - 70°C. К реакционной смеси добавляли по каплям бензилизобутират (1,967 мл, 11,07 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (25,8 мл) и перемешивали при -70°C в течение 45 мин, нагревали до -50°C в течение 15 мин и снова охлаждали до -70°C. К реакционной смеси добавляли по каплям (5-бром-5-(4-хлор-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)фенил)пент-1-ин-1-ил)триметилсилан (,830 г, 1,729 ммоль), растворенный в тетрагидрофуране (ТГФ) (25,8 мл), с последующим добавлением сухого 1,3-диметилтетрагидропиримидин-2(1H)-она (4,18 мл, 34,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при -70°C и затем нагревали до -45°C. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (30 мл) и водные фазы экстрагировали при помощи EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным водным раствором NaCl и сушили при помощи Na_2SO_4. Растворитель концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-30% ацетона/гексан, с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 1,039 ммоль, 60,1% выход). ЖХ/МС m/z= 578 $(M+H)^+$, 1,83 мин (время удерживания).

Бензил 3-(4-хлор-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)фенил)-2,2-диметилгепт-6-иноат



Бензил 3-(4-хлор-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)фенил)-2,2-диметил-7-(триметилсилил)гепт-6-иноат (600 мг, 1,039 ммоль) растворяли в метаноле (5,547 мл). Добавляли карбонат калия (718 мг, 5,20 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов. После этого растворитель выпаривали и остаточное масло разбавляли водой и экстрагировали при помощи DCM (3×). Органические слои сушили при помощи $MgSO_4$ и растворители удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 0,792 ммоль, 76% выход). ЖХ/МС m/z=527 $(M+H)^+$, 1,56 мин (время удерживания).

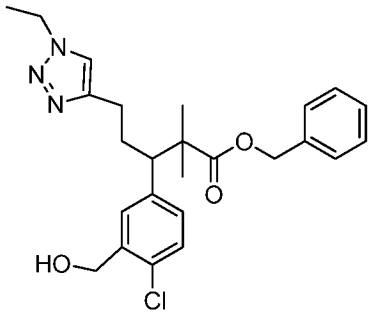
Бензил 3-(4-хлор-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноат



Азид натрия (129 мг, 1,980 ммоль), иодэтан (146 мкл, 1,822 ммоль), иодид меди(I) (22,63 мг, 0,119 ммоль) и основание Хунига (27,7 мкл, 0,158 ммоль) добавляли к раствору бензил 3-(4-хлор-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)фенил)-2,2-диметилгепт-6-иноата (400 мг, 0,792 ммоль) в трет-бутаноле (1,9 мл)) и воде (1,9 мл) и затем нагревали в микроволновом реакторе при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (150 мл) и водой (50 мл). Водную часть экстрагировали снова при помощи EtOAc (75 мл) и объединенные органические слои промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором NaCl (25 мл) и сушили при помощи Na_2SO_4. Растворитель концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-70% ацетона/гексан, с

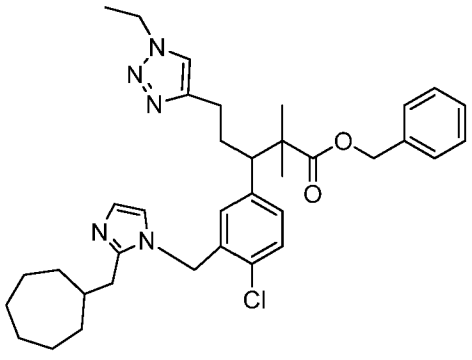
получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 0,597 ммоль, 75% выход). ЖХ/МС m/z=576 $(M+H)^+$, 1,48 мин (время удерживания).

Бензил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноат



Бензил 3-(4-хлор-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноат (810 мг, 1,406 ммоль) растворяли в ацетонитриле (6,5 мл) и объединяли с церий-аммоний нитратом (2312 мг, 4,22 ммоль) и воде (0,725 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (50 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали снова при помощи EtOAc (50 мл) и объединенные органические слои промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором NaCl и сушили при помощи Na_2SO_4. Растворитель концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-30% ацетона/гексан, с получением указанного в заголовке соединения (510 мг, 1,051 ммоль, 74,8% выход). ЖХ/МС m/z=456 $(M+H)^+$, 1,11 мин (время удерживания)

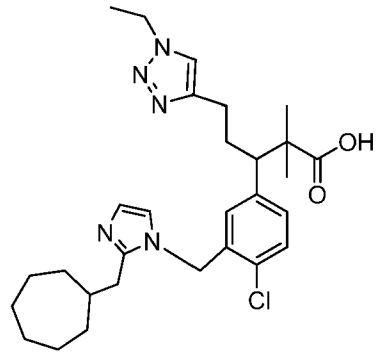
Бензил 3-(4-хлор-3-((2-(циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноат



К раствору бензил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-5-(1-

этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноата (40 мг, 0,088 ммоль) в дихлорметане (DCM) (6 мл) добавляли тионилхлорид (0,016 мл, 0,219 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток растворяли в ацетонитриле (6,00 мл). Затем добавляли DIEA (0,115 мл, 0,658 ммоль) и 2-(циклогептилметил)-1H-имидазол (39 мг, 0,219 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 2,5 часов. Растворитель затем концентрировали и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в нейтральных условиях с получением указанного в заголовке соединения. (45 мг, 0,073 ммоль, 83% выход) ЖХ/МС m/z=616 $(M+H)^+$, 1,2 мин (время удерживания).

Бензил 3-(4-хлор-3-((2-(циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноат

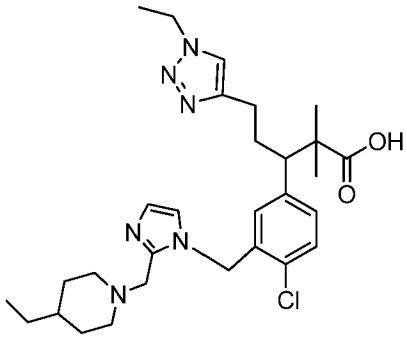


Бензил 3-(4-хлор-3-((2-(циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноат (40 мг, 0,065 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ) (2,000 мл), воде (1,000 мл) и метаноле (2 мл) в 2,5- мл микроволновом реакционном сосуде Biotage. Добавляли гидроксид лития (7,77 мг, 0,325 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли с использованием 10% муравьиной кислоты. Растворитель концентрировали и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя муравьиную кислоту в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 0,022 ммоль, 34,4% выход). ЖХ/МС m/z=575 $(M+H)^+$, 0,93 мин

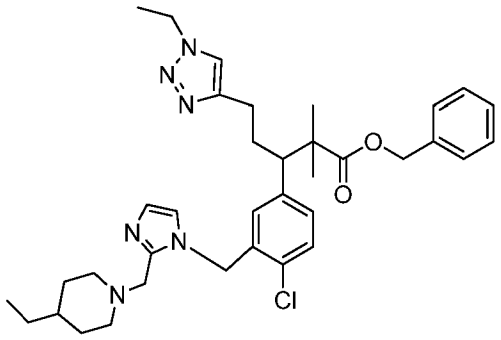
(время удерживания).

Пример 230

3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентановая кислота

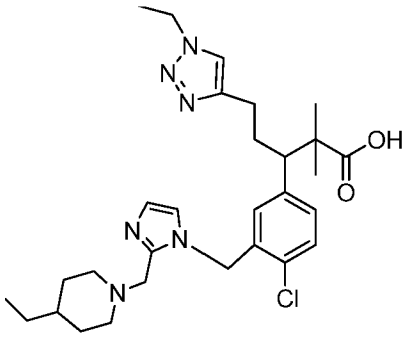


Бензил 3-(4-хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноат



К раствору бензил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноата (85 мг, 0,186 ммоль) в дихлорметане (DCM) (6 мл) добавляли тионилхлорид (0,016 мл, 0,219 ммоль). Полученный реакционный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток растворяли в ацетонитриле (6,00 мл) и добавляли DIEA (0,160 мл, 0,916 ммоль) и 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)-4-этилпиперидин (48,0 мг, 0,248 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 2 часов. Растворитель концентрировали и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя муравьиную кислоту в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (112 мг, 0,177 ммоль, 95%выход). ЖХ/МС m/z=631 $(M+H)^+$, 1,09 мин (время удерживания).

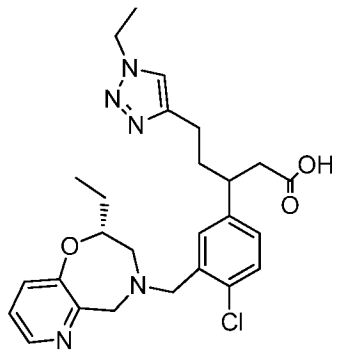
3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентановая кислота.



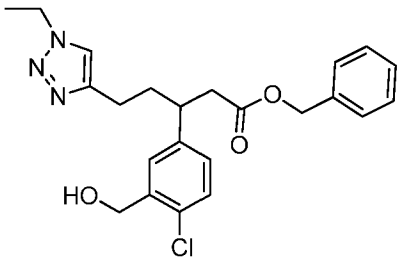
Бензил 3-(4-хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноат (112 мг, 0,177 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ) (1,000 мл), воде (1,000 мл) и MeOH (2 мл). К реакционной смеси добавляли гидроксид лития (21,25 мг, 0,887 ммоль) и смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили с использованием 10% муравьиной кислоты. Растворитель концентрировали и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя муравьиную кислоту в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 0,024 ммоль, 13,54%). ЖХ/МС m/z=541 $(M+H)^+$, 0,86 мин (время удерживания).

Пример 231

3-(4-Хлор-3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота.

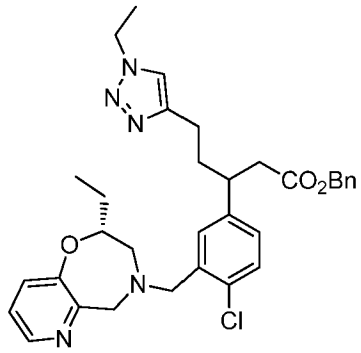


Бензил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат



(E)-Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-2-еноат (0,5 г, 1,752 ммоль), (2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол (1,035 г, 3,86 ммоль) и хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) димер (0,086 г, 0,175 ммоль) все растворяли в 1,4-диоксане (10,00 мл) и воде (5 мл). Смесь дегазировали аргоном, после этого добавляли триэтиламин (1,465 мл, 10,51 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. Затем добавляли дополнительное количество (2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола (1,035 г, 3,86 ммоль), хлор(1,5-циклооктадиен)родий(I) димера (0,086 г, 0,175 ммоль) и триэтиламина (1,465 мл, 10,51 ммоль) и нагревание продолжали при 90°C в течение 3 часов. Растворитель концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-90% ацетона/гексан, с получением указанного в заголовке соединения. (40 мг, 0,080mol, 4,59% выход) ЖХ/МС m/z =427 $(M+H)^+$, 1,05 мин (время удерживания).

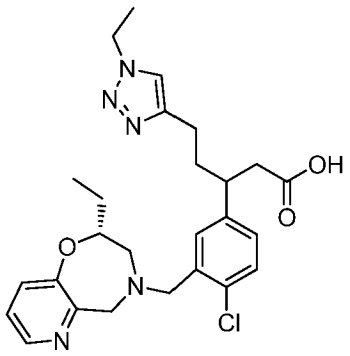
Бензил 3-(4-хлор-3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат



К раствору бензил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (0,080 г, 0,187 ммоль) в дихлорметане (DCM) (6 мл) добавляли тионилхлорид (0,027 мл,

0,374 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток растворяли в ацетонитриле (10,00 мл). К раствору добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин (0,037 г, 0,206 ммоль) и DIEA (0,131 мл, 0,748 ммоль) и раствор нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 1,5 часа. Растворитель концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-40% ацетона/гексан, с получением указанного в заголовке соединения (0,075 г, 68,2% выход). ЖХ/МС m/z=588$(M+H)^+$, 1,05 мин (время удерживания).

3-(4-Хлор-3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота.

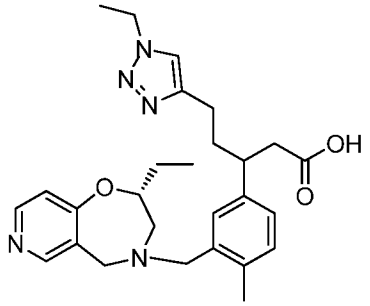


К раствору бензил 3-(4-хлор-3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (75 мг, 0,128 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2,0 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (15,27 мг, 0,638 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли при помощи 10% муравьиной кислоты, растворитель концентрировали и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя муравьиную кислоту в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 0,050 ммоль, 39,4% выход). ЖХ/МС m/z=498$(M+H)^+$, 0,84 мин (время удерживания).

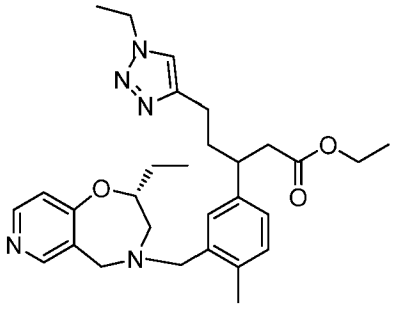
Пример 232

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-

дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пентановая кислота

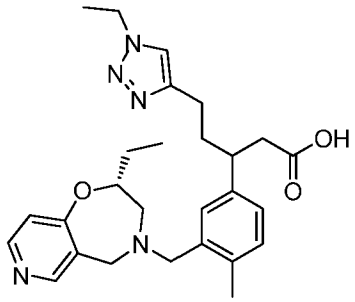


Этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пентаноат



К раствору этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пентаноата (60 мг, 0,174 ммоль) в дихлорметане (DCM) (6 мл) добавляли тионилхлорид (0,025 мл, 0,347 ммоль) и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток растворяли в ацетонитриле (10,00 мл). К этому раствору добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин (49,5 мг, 0,278 ммоль) и DIEA (0,182 мл, 1,042 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 2 часов. Растворитель концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-75% ацетона/гексан, с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 0,046 ммоль, 26,5% выход). ЖХ/МС m/z=506 $(M+H)^+$, 0,86 мин (время удерживания)

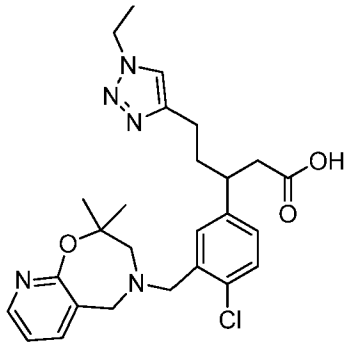
5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пентановая кислота



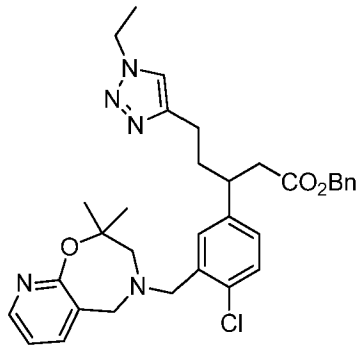
К раствору этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пентаноата (20 мг, 0,040 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2,000 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (4,74 мг, 0,198 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, после этого к реакционной смеси добавляли дополнительное количество гидроксида лития (0,947 мг, 0,040 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 2 часов. Растворитель концентрировали и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя муравьиную кислоту в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 2,398 ммоль, 18,41% выход). ЖХ/МС m/z =478 $(M+H)^+$, 0,72 мин (время удерживания).

Пример 233

3-(4-Хлор-3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота

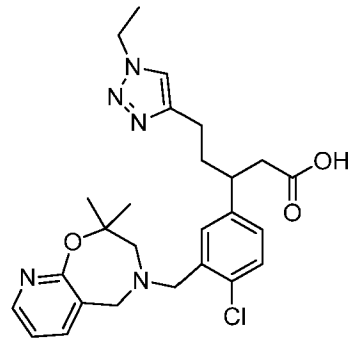


Бензил 3-(4-хлор-3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат



К раствору бензил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (80 мг, 0,187 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5,00 мл) добавляли тионилхлорид (0,027 мл, 0,374 ммоль) и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток растворяли в ацетонитриле (10 мл). К смеси добавляли 2,2-диметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин (36,7 мг, 0,206 ммоль) и DIEA (0,033 мл, 0,187 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 1,5 часа. Растворитель концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-40% ацетона/гексан, с получением указанного в заголовке соединения (0,043 г, 35,6% выход). ЖХ/МС m/z=588 $(M+H)^+$, 1,05 мин (время удерживания).

3-(4-Хлор-3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота

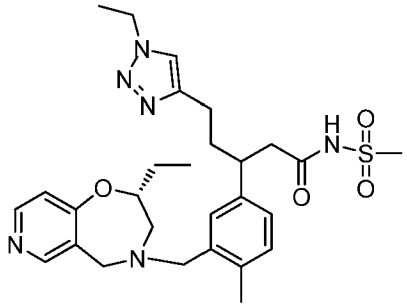


К раствору бензил 3-(4-хлор-3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (75 мг, 0,128 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2,0 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (15,27 мг, 0,638 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную

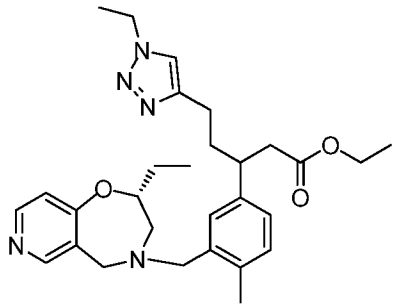
смесь подкисляли при помощи 10% муравьиной кислоты. Растворитель концентрировали и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя муравьиную кислоту в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 0,036 ммоль, 28,3% выход). ЖХ/МС m/z=498 $(M+H)^+$, 0,74 мин (время удерживания).

Пример 234

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-N-(метилсульфонил)пентанамид.



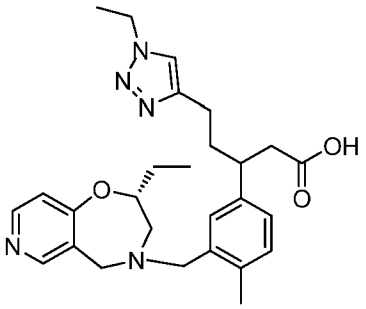
Этил 5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пентаноат



К раствору этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пентаноата (60 мг, 0,135 ммоль) в дихлорметане (DCM) (6 мл) добавляли тионилхлорид (0,020 мл, 0,271 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток растворяли в ацетонитриле (10,00 мл). К реакционной смеси добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин (38,6 мг, 0,217 ммоль) и DIEA (0,142 мл, 0,813 ммоль), смесь нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 2 часов. Растворитель концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя

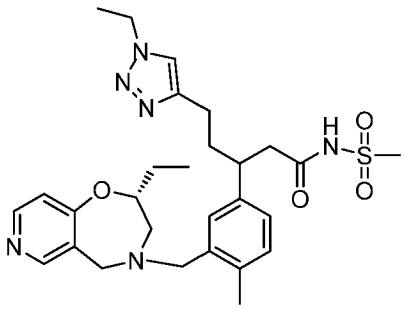
при помощи 0-75% ацетона/гексан, с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 0,095 ммоль, 70,1% выход). ЖХ/МС m/z=506 $(M+H)^+$, 0,88 мин (время удерживания).

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пентановая кислота



К раствору этил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пентаноата (48 мг, 0,095 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2,000 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (11,37 мг, 0,475 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды, после этого реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 70°C в течение 1 часа. Растворитель концентрировали и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя муравьиную кислоту в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,042 ммоль, 44,1% выход). ЖХ/МС m/z=478 $(M+H)^+$, 0,71 мин (время удерживания).

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-N-(метилсульфонил)пентанамид.

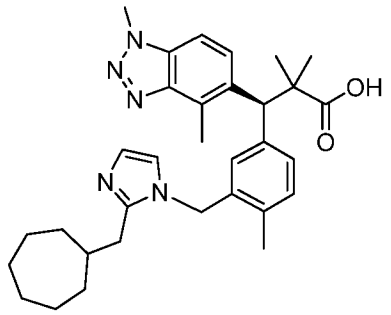


5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-

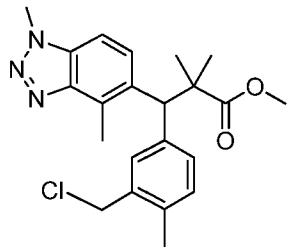
метилфенил)пентановую кислоту (20 мг, 0,042 ммоль) растворяли в дихлорметане (DCM) (2 мл) и добавляли к раствору EDC (24,08 мг, 0,126 ммоль), DMAP (15,35 мг, 0,126 ммоль), TEA (0,035 мл, 0,251 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 20 мин при температуре окружающей среды. Затем добавляли метансульфонамид (19,92 мг, 0,209 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться еще в течение 43 часов при температуре окружающей среды. Растворитель концентрировали и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя муравьиную кислоту в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,018 ммоль, 43,0% выход). ЖХ/МС m/z=555 $(M+H)^+$, 0,7 мин (время удерживания).

Пример 235

(S)-3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота



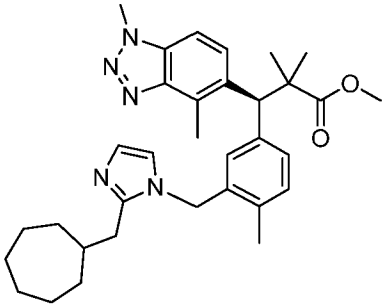
Метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (4,0 г, 10,49 ммоль) в дихлорметане (DCM) (20 мл) медленно добавляли $SOCl_2$ (1,531 мл, 20,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа и

15 мин. Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (4,0 г, 95% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 400,0 $(M+H)^+$, 1,23 (время удерживания).

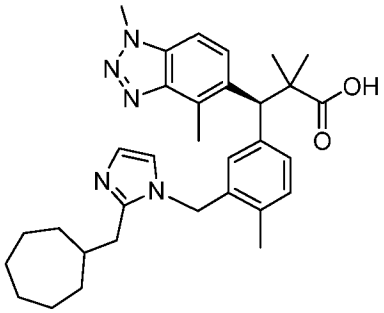
(S)-Метил 3-(3-((2-(циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору 2-(циклогептилметил)-1H-имидазола (2,67 г, 15,00 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (10 мл) медленно добавляли NaH (0,720 г, 30,0 ммоль) м метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (4,0 г, 10,00 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат в EtOH=3:1) с получением метил 3-(3-((2-(циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (5,2 г, 96% выход), который разделяли хиральной СКФХ (Колонка: Chiralpak AD 20×150мм; Сорастворитель: 20% MeOH:IPA (1:1); Скорость потока: 50 г/мин; Обратное давление: 100 бар), с получением указанного в заголовке соединения (S)-метил 3-(3-((2-(циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (2,3 г, 42,4%

выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 4,32 мин). ЖХ/МС m/z 542,4 $(M+H)^+$, 1,03 (время удерживания).

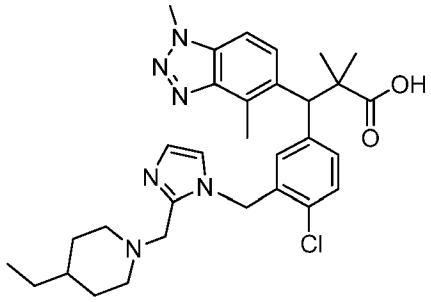
(S)-3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота



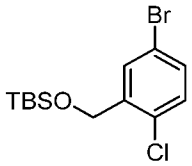
К раствору (S)-метил 3-(3-((2-(циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (2,3 г, 4,25 ммоль) добавляли LiOH (2M, 12,74 мл, 25,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 2 часов 15 мин. Растворитель выпаривали и остаток распределяли между 1 N HCl и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенную органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением 1,930 г неочищенного продукта, который кристаллизовали из EtOH, с получением указанного в заголовке соединения (S)-3-(3-((2-(циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (1,0965 г, 48,1%выход). ЖХ/МС m/z 528,3 $(M+H)^+$, 0,91 (время удерживания).

Пример 236

3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота

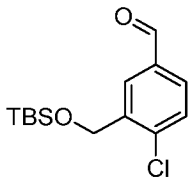


((5-Бром-2-хлорбензил)окси)(трет-бутил)диметилсилан



К раствору (5-бром-2-хлорфенил)метанола (12 г, 54,2 ммоль) в дихлорметане (DCM) (150 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (12,25 г, 81 ммоль) и 1H-имидазол (7,38 г, 108 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C - 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали при помощи DCM (3×). Объединенный органический слой промывали водой (2×), насыщенным солевым раствором (2×), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=1:10) с получением указанного в заголовке соединения ((5-бром-2-хлорбензил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (16 г, 39,1 ммоль, 72,1% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): 7,72-7,71 (м, 1H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,20-7,18 (м, 1H), 4,77 (с, 2H), 1,00 (с, 9H), 0,17 (с, 6H).

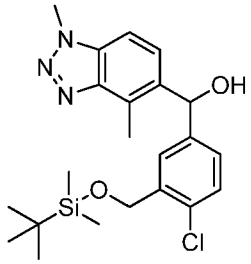
3-(((Трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-хлорбензальдегид



К раствору ((5-бром-2-хлорбензил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (16,0 г, 47,7 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (150 мл) добавляли н-бутиллитий (22,87 мл, 57,2 ммоль, 2,5 М раствор в ТГФ) при -78°C в атмосфере азота. После перемешивания реакционной смеси при -78°C в течение 30 мин медленно добавляли

DMF (18,45 мл, 238 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 2 часов при -78°C и гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат= 4:1) с получением указанного в заголовке соединения 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-хлорбензальдегида (9,0 г, 30,0 ммоль, 63,0% выход) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): 10,03 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,77-7,75 (м, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 4,85 (с, 2H), 1,01 (с, 9H), 0,19 (с, 6H).

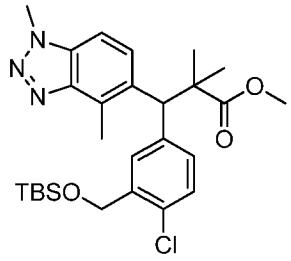
(3-(((Трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-хлорфенил)(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол



К раствору 5-бром-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (6 г, 26,5 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (100 мл) добавляли трет-бутиллитий (20,42 мл, 26,5 ммоль, 1,3 М раствор в гексане) при -78°C в атмосфере азота. После перемешивания реакционной смеси при -78°C в течение 30 мин добавляли по каплям 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-хлорбензальдегид (7,94 г, 27,9 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (100 мл) и непрерывно перемешивали в течение 2 часов при -78°C. Реакционную смесь медленно нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали еще в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-

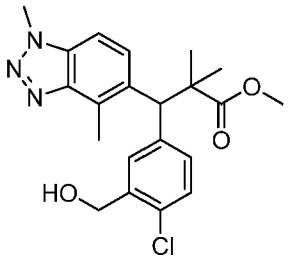
хлорфенил)(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (3,8 г, 6,42 ммоль, 24,19% выход) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС m/z 432,1 $(M+H)^+$, 1,97 (время удерживания).

Метил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-хлорфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



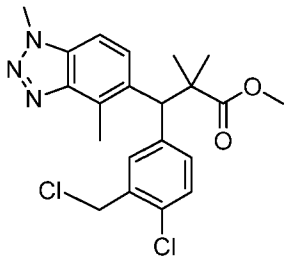
К раствору (3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-хлорфенил)(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (1,4 г, 3,24 ммоль) в безводном ацетонитриле (30 мл) медленно добавляли DBU (9,77 мкл, 0,065 ммоль) и 2,2,2-трихлорацетонитрил (0,561 г, 3,89 ммоль) в атмосфере азота при 25°C. После перемешивания реакционной смеси при 25°C в течение 30 мин добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (1,412 г, 8,10 ммоль), с последующим добавлением 1,1,1-трифтор-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (0,046 г, 0,162 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, после этого добавляли 30 мл воды для гашения реакции. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=4:1) с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-хлорфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (1,2 г, 2,209 ммоль, 68,2% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 516,1 $(M+H)^+$, 2,19 (время удерживания).

Метил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору метил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-хлорфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (2,8 г, 4,88 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (20 мл) медленно добавляли TBAF (5,86 мл, 5,86 ммоль) в атмосфере азота при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Добавляли воду (30 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (1,67 г, 3,95 ммоль, 81% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 402,1 $(M+H)^+$, 1,99 (время удерживания).

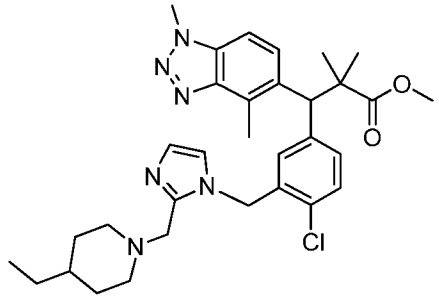
Метил 3-(4-хлор-3-(хлорметил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору метил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (500 мг, 1,244 ммоль) в дихлорметане (DCM) (20 мл) медленно добавляли тионилхлорид (296 мг, 2,488 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(4-хлор-3-(хлорметил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (500 мг,

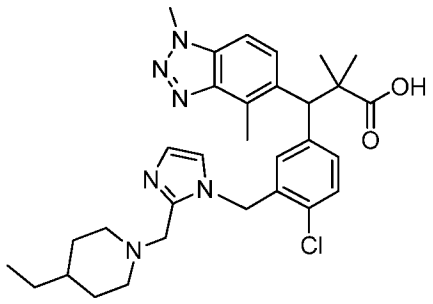
96% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 420,1 $(M+H)^+$, 1,21 (время удерживания).

Метил 3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)-4-этилпиперидина (345 мг, 1,784 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (20 мл) медленно добавляли гидрид натрия (190 мг, 4,76 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, после этого добавляли метил 3-(4-хлор-3-(хлорметил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (500 мг, 1,190 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат в EtOH=3:1) с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(4-хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (650 мг, 95% выход). ЖХ/МС m/z 577,5 $(M+H)^+$, 1,05 (время удерживания).

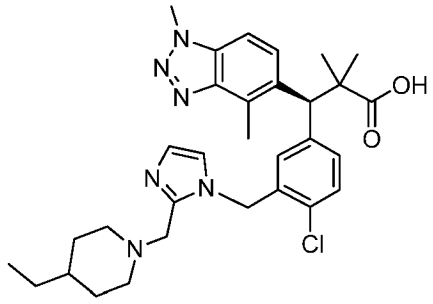
3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота



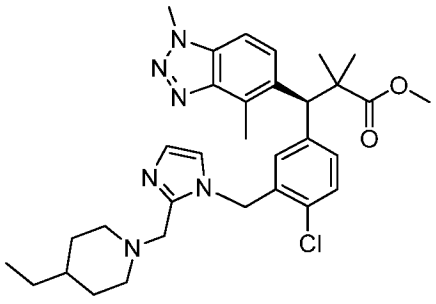
К раствору метил 3-(4-хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (65 мг, 0,113 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли LiOH (2M, 0,338 мл, 0,676 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 2 часов 30 мин. Растворитель выпаривали и смесь распределяли между этилацетатом и 1 N HCl, после этого водный слой доводили до pH 5, экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенную органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 63,1% выход). ЖХ/МС m/z 563,4 $(M+H)^+$, 0,98 (время удерживания).

Пример 237

(S)-3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота

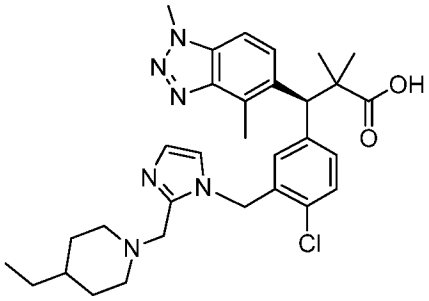


(S)-Метил 3-(4-хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



Метил 3-(4-хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (650 мг) разделяли хиральной СКФХ (Колонка: Chiralpak AD 20×150мм; Сорастворитель: 20% MeOH:IPA (1:1); Скорость потока: 50 г/мин; Обратное давление: 100 бар) с получением отдельного энантиомерно чистого (S)-метил 3-(4-хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (221 мг, 0,383 ммоль, 32,2% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 3,62 мин) и отдельного энантиомерно чистого (R)-метил 3-(4-хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (196 мг, 0,340 ммоль, 28,5% выход) (хиральная СКФХ, время удерживания: 5,19 мин).

(S)-3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота

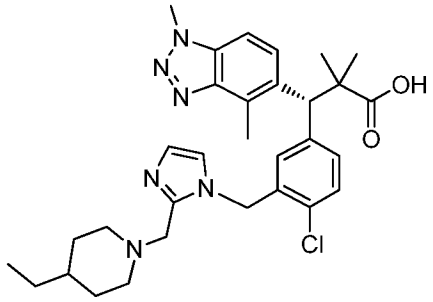


К раствору (S)-метил 3-(4-хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (221 мг, 0,383 ммоль) в метаноле (6 мл) добавляли LiOH (2M, 1,915 мл, 3,83 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 2 часов. Растворитель выпаривали и смесьраспределяли между этилацетатом и 1N HCl. Водный слой доводили до pH 5 и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой сушили при помощи $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (S)-3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (145,1 мг, 67,3% выход). ЖХ/МС m/z 563,4 $(M+H)^+$, 0,86 (время удерживания).

Пример 238

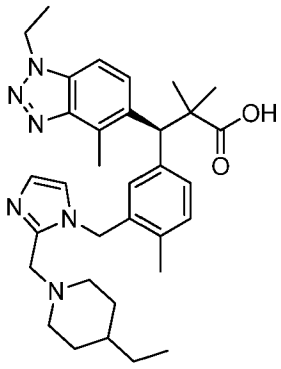
(R)-3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота



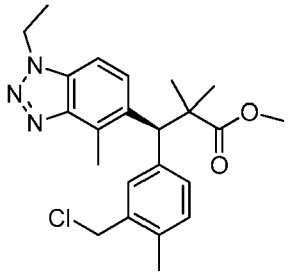
К раствору (R)-метил 3-(4-хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (196 мг, 0,340 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли LiOH (2M, 1,698 мл, 3,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 2 часов. Растворитель выпаривали и смесь распределяли между этилацетатом и 1 N HCl. Водный слой доводили до pH 5 и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенную органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (R)-3-(4-хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (163,6 мг, 71,4% выход). ЖХ/МС m/z 563,3 $(M+H)^+$, 0,86 (время удерживания).

Пример 239

(S)-3-(1-Этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота

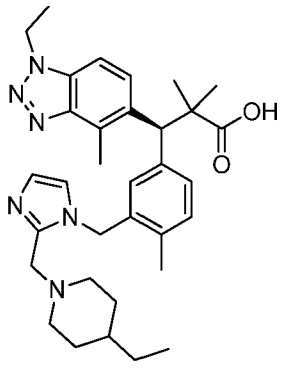


(S)-Метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору (S)-метил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (103 мг, 0,260 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5 мл) добавляли тионилхлорид (0,038 мл, 0,521 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (S)-метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 414,3 $(M+H)^+$, 1,25 (время удерживания).

(S)-3-(1-Этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота

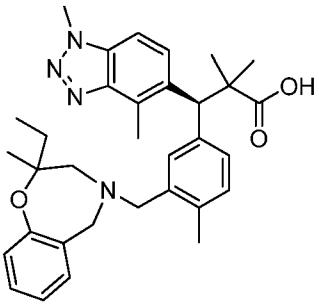


К раствору 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)-4-этилпиперидина (117 мг, 0,604 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (5 мл) добавляли NaH (19,50 мг, 0,488 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли (S)-метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (100 мг, 0,242 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), с получением (S)-метил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (120 мг, 87% выход).

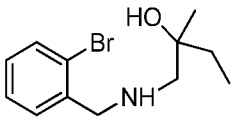
К (S)-метил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноату (120 мг, 0,210 ммоль) в метаноле (5,00 мл) добавляли LiOH (1,208 мл, 2,416 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 2 часов. Растворитель выпаривали и смесь распределяли между этилацетатом и 1N HCl. Водный слой доводили до pH 5 и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенную органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты (96 мг, 71,4% выход). ЖХ/МС m/z 557,7 $(M+H)^+$, 0,88 (время удерживания).

Пример 240

(3S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота

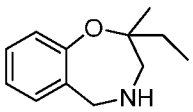


1-((2-Бромбензил)амино)-2-метилбутан-2-ол



К раствору 2-бромбензальдегида (200 мг, 1,081 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 1-амино-2-метилбутан-2-ол (134 мг, 1,297 ммоль) и гидроксид натрия (4,32 мг, 0,108 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 часов, после этого добавляли $NaBH_4$ (40,9 мг, 1,081 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. После выпаривания растворителя остаток распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенную органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 1-((2-бромбензил)амино)-2-метилбутан-2-ола (275 мг, 93% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 274,0 $(M+H)^+$, 0,62 (время удерживания).

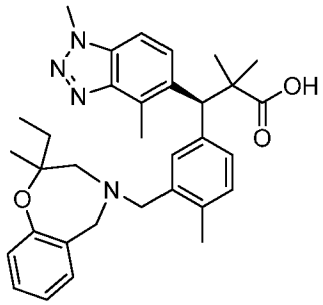
2-Этил-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин



К раствору 1-((2-бромбензил)амино)-2-метилбутан-2-ола (275 мг, 1,010 ммоль) в изопропаноле (5 мл) добавляли карбонат цезия (658 мг, 2,021 ммоль) и иодид меди(I) (96 мг, 0,505 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 46 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды твердое вещество фильтровали через целит. Фильтрат упаривали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя TFA в качестве модифицирующей добавки к растворителю, с получением указанного в заголовке

соединения 2-Этил-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (88 мг, 45,5% выход). ЖХ/МС m/z 192,6 $(M+H)^+$, 0,66 (время удерживания).

(3S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота



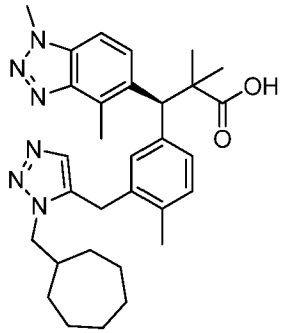
К раствору 2-этил-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (78 мг, 0,406 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (5 мл) добавляли NaH (19,50 мг, 0,488 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли (S)-метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (65 мг, 0,163 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов и распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением (3S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (34 мг, 37,7% выход).

К раствору (3S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (34 мг, 0,061 ммоль) в метаноле (5,00 мл) добавляли LiOH (0,813 мл, 1,625 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 3 часов. Растворитель выпаривали. Остаток подкисляли 1N раствором HCl, затем смесь концентрировали, очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с

получением указанного в заголовке соединения (3S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты (12,2 мг, 12,88% выход). ЖХ/МС m/z 541,4 $(M+H)^+$, 0,95 (время удерживания).

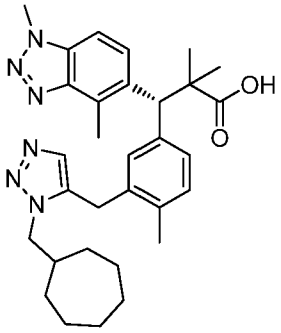
Пример 241

rel-(S)-3-(3-((1-(Циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота

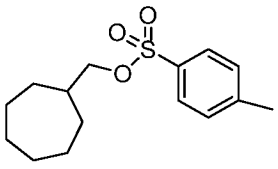


Пример 242

rel-(R)-3-(3-((1-(Циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота



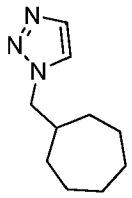
Циклогептилметил 4-метилбензолсульфонат



Смесь циклогептилметанола (3200 мг, 24,96 ммоль) и триэтиламина (5,22 мл, 37,4 ммоль) в DCM (50,0 мл) перемешивали при 0°C в атмосфере азота, добавляли TsCl (4996 мг, 26,2 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 12 часов и фильтровали и

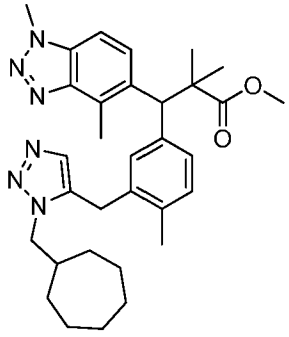
концентрировали с получением указанного в заголовке соединения циклогептилметил 4-метилбензолсульфоната (3200 мг, 11,33 ммоль, 45,4% выход) в виде масла. ЖХ/МС m/z 300,2 $(M+H_2O)^+$, 2,20 (время удерживания).

1-(Циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазол



Смесь циклогептилметил 4-метилбензолсульфоната (3200 мг, 11,33 ммоль), 1H-1,2,3-триазола (783 мг, 11,33 ммоль) и Cs_2CO_3 (3692 мг, 11,33 ммоль) в DMF (50,0 мл) перемешивали при 0°C в атмосфере азота в течение 2 часов и перемешивали при 100°C в течение 8 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды твердое вещество фильтровали и фильтрат очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (50% MeOH/H_2O) с получением указанного в заголовке соединения 1-(циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазола (1500 мг, 8,37 ммоль, 73,8% выход) в виде твердого вещества. ЖХ/МС m/z 180,1 $(M+H)^+$, 1,80 (время удерживания).

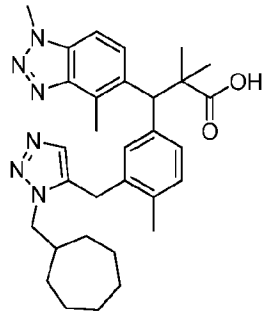
Метил 3-(3-((1-(циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору 1-(циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазола (242 мг, 1,350 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) добавляли н-бутиллитий (0,540 мл, 1,350 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем добавляли по каплям метил 3-(3-(бромметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (200 мг, 0,450

ммоль) в ТГФ (10 мл) и непрерывно перемешивали в течение 2 часов при -78°C. Смесь медленно нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали еще в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=1:3) с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(3-((1-(циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (120 мг, 0,219 ммоль, 48,6% выход). ЖХ/МС m/z 543,2 $(M+H)^+$, 1,88 (время удерживания).

3-(3-((1-(Циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота

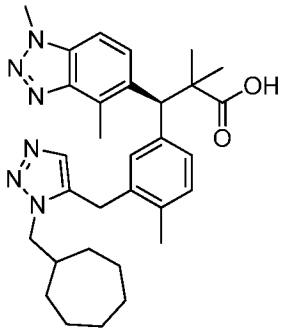
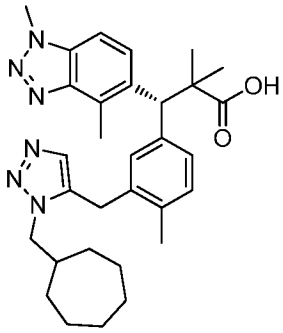


К раствору метил 3-(3-((1-(циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (200 мг, 0,369 ммоль) в этиленгликоле (4 мл) добавляли гидроксид лития (17,65 мг, 0,737 ммоль) в смеси воды (1 мл) и тетрагидрофурана (ТГФ) (2 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 2 часов, после этого органический растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток подкисляли 1N раствором HCl до pH 5. Белое твердое вещество фильтровали, собирали и сушили с получением указанного в заголовке соединения 3-(3-((1-(циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (180

мг, 0,323 ммоль, 88% выход). ЖХ/МС m/z 529,2(M+H)$^+$, 1,76 (время удерживания).

rel-(S)-3-(3-((1-(Циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота (изомер 1)

rel-(R)-3-(3-((1-(Циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота (изомер 2) N35469-69-A2

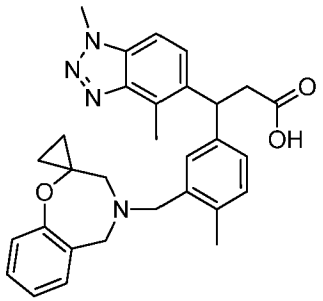



3-(3-((1-(Циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту (480 мг, 0,908 ммоль) очищали хиральной СКФХ (Колонка: AS-H (4,6×250мм, 5 мкм); Сорастворитель MeOH(1% метанола аммиак); Скорость потока: 50 г/мин; Обратное давление: 100 бар) с получением указанного в заголовке соединения (S)-3-(3-((1-(циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (хиральная СКФХ, время удерживания: 3,45 мин) (200 мг, 38,8%) и (R)-3-(3-((1-(циклогептилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (хиральная СКФХ, время удерживания: 4,15 мин) (200 мг, 39,6%). ЖХ-МС m/z 529,2 (M+H)$^+$, 1,76 мин (время удерживания)

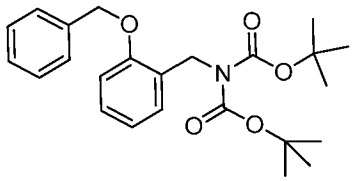
Пример 243

3-(3-((3H-Спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклопропан]-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота

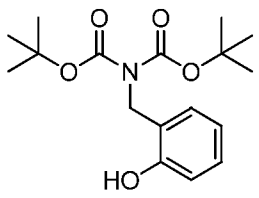


1-Бензокси-2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)метилбензол



К раствору (бис-трет-бутоксикарбонил)амина (8 г, 36,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (200 мл) добавляли Cs_2CO_3 (13,27 г, 40,7 ммоль) и иодид натрия (0,509 г, 3,39 ммоль) при температуре окружающей среды. После перемешивания реакционной смеси при температуре окружающей среды в течение 70 мин добавляли раствор 1-(бензилокси)-2-(хлорметил)бензола (7,9 г, 33,9 ммоль) в DMF (50 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором (2×), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EA:PE=1:2) с получением указанного в заголовке соединения 1-бензокси-2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)метилбензола (11,6 г, 26,7 ммоль, 79% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 436,2 $(M+Na)^+$, 2,29 мин (время удерживания)

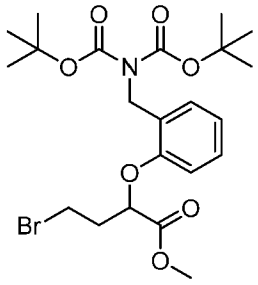
1-Гидрокси-2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)метилбензол



К раствору 1-бензокси-2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)метилбензола (11,6 г, 28,1 ммоль) в смеси

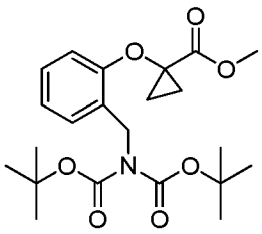
метанола (100 мл) и тетрагидрофурана (ТГФ) (100 мл) добавляли палладий/С (10%, 2,99 г, 28,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 часов в аппарате Парра для встряхивания при 2 атм. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 1-гидрокси-2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)метилбензола (8,9 г, 26,4 ммоль, 94% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 346,2 $(M+Na)^+$, 2,05 мин (время удерживания)

Метил 4-бром-2-(2-(((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенокси)бутаноат



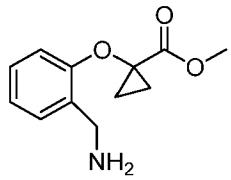
К раствору 1-гидрокси-2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)метилбензола (8,9 г, 27,5 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли метил 2,4-дибромбутаноат (7,87 г, 30,3 ммоль) и Cs_2CO_3 (8,97 г, 27,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°С в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=20:1) с получением указанного в заголовке соединения метил 4-бром-2-(2-(((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенокси)бутаноата (2,6 г, 4,14 ммоль, 15,04% выход) в виде масла. ЖХ/МС m/z 524,1 $(M+Na)^+$, 1,96 мин (время удерживания)

Метил 1-(2-(((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенокси)циклопропанкарбоксилат



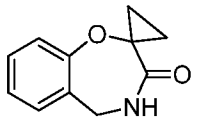
К раствору метил 4-бром-2-(2-(((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенокси)бутаноата (1,6 г, 3,18 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (25 мл) медленно добавляли трет-бутоксид калия (4,78 мл, 4,78 ммоль) в атмосфере азота при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, после этого добавляли 10 мл водного раствора NH_4Cl и смесь экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения метил 1-(2-(((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенокси)циклопропанкарбоксилата (800 мг, 0,949 ммоль, 29,8% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 444,0 $(M+Na)^+$, 1,60 мин (время удерживания)

Метил 1-(2-(аминометил)фенокси)циклопропанкарбоксилат



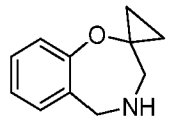
Раствор метил 1-(2-(((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенокси)циклопропанкарбоксилата (800 мг, 1,898 ммоль) в HCl (10 мл, 20,00 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (растворитель:H_2O/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения метил 1-(2-(аминометил)фенокси)циклопропанкарбоксилата (400 мг, 1,627 ммоль, 86% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 222,2 $(M+H)^+$, 1,48 мин (время удерживания)

4,5-Дигидро-3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклопропан]-3-он



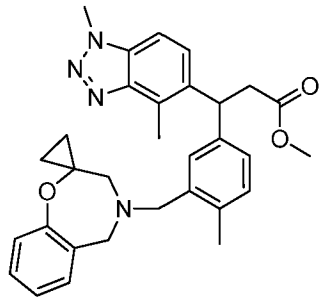
Раствор метил 1-(2-(аминометил)фенокси)циклопропанкарбоксилата (570 мг, 2,58 ммоль) и DIPEA (0,450 мл, 2,58 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (растворитель:H_2O/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения 4,5-дигидро-3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклопропан]-3-она (150 мг, 0,713 ммоль, 27,7% выход) в виде твердого вещества. ЖХ/МС m/z 190,1 $(M+H)^+$, 1,42 мин (время удерживания)

4,5-Дигидро-3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклопропан]



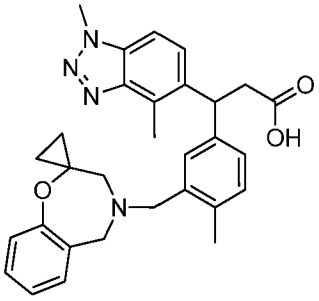
К раствору 4,5-дигидро-3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклопропан]-3-она (70 мг, 0,370 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (50 мл) медленно добавляли $LiAlH_4$ (14,04 мг, 0,370 ммоль) в атмосфере азота при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов, после этого добавляли 10 г Na_2SO_4 $10H_2O$. Твердое вещество фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4,5-дигидро-3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклопропана] (60 мг, 0,243 ммоль, 65,7% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 176,1 $(M+H)^+$, 1,07 мин (время удерживания)

Метил 3-(3-((3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклопропан]-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (100 мг, 0,259 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) медленно добавляли 4,5-дигидро-3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклопропан] (60 мг, 0,342 ммоль) и K_2CO_3 (95 мг, 0,685 ммоль) в атмосфере азота при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов, после этого добавляли 20 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенную органическую фазу концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (растворитель:H_2O/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения этил 3-(3-((3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклопропан]-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (45 мг, 0,080 ммоль, 23,30% выход). ЖХ/МС m/z 525,3 $(M+H)^+$, 2,19 мин (время удерживания)

3-(3-((3H-Спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклопропан]-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота

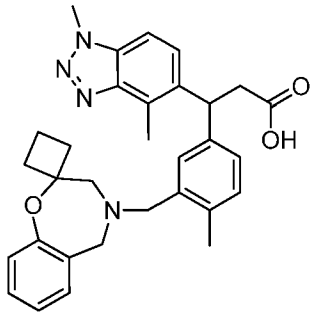


К раствору этил 3-(3-((3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклопропан]-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (45 мг, 0,086 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2 мл) медленно добавляли раствор LiOH (8,22 мг, 0,343 ммоль) в воде (2,000 мл) в атмосфере азота при

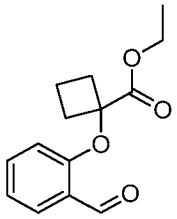
25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов и доводили до pH 6 при помощи 0,1 N HCl и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенную органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 3-(3-((3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклопропан]-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (30 мг, 0,059 ммоль, 69,0% выход). ЖХ/МС m/z 497,2 $(M+H)^+$, 1,33 мин (время удерживания)

Пример 244

3-(3-((3H-Спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклобутан]-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота



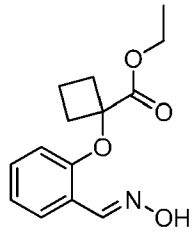
Этил 1-(2-формилфенокси)циклобутанкарбоксилат



К раствору 2-гидроксибензальдегида (5,3 г, 43,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (100 мл) медленно добавляли NaH (2,60 г, 65,1 ммоль) в атмосфере азота при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа, после этого добавляли раствор этил 1-бромциклобутанкарбоксилата (8,99 г, 43,4 ммоль) в 5 мл DMF и KI (0,720 г, 4,34 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 6 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли 100 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на

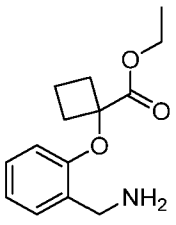
силикагеле (гексан:этилацетат=20:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 1-(2-формилфенокси)циклобутанкарбоксилата (3,4 г, 11,64 ммоль, 26,8% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,44 (с, 1H), 7,73 (дд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,62-7,51 (м, 1H), 7,09 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,16 (кв., J=7,1 Гц, 3H), 2,78-2,67 (м, 2H), 1,27-1,15 (м, 4H), 1,10 (т, J=7,1 Гц, 3H).

(E)-Этил 1-(2-((гидроксиимино)метил)фенокси)циклобутанкарбоксилат



К раствору этил 1-(2-формилфенокси)циклобутанкарбоксилата (3300 мг, 13,29 ммоль) в смеси этанола (15 мл) и воды (5 мл) медленно добавляли гидроксиламин гидрохлорид (1847 мг, 26,6 ммоль) и ацетат аммония (3074 мг, 39,9 ммоль) в атмосфере азота при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов, после этого добавляли 30 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенную органическую фазу концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (Z)-этил 1-(2-((гидроксиимино)метил)фенокси)циклобутанкарбоксилата (1,4 г, 4,79 ммоль, 36,0% выход). ЖХ/МС m/z 264,1 $(M+H)^+$, 1,57 мин (время удерживания)

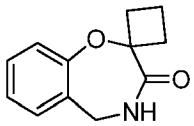
Этил 1-(2-(аминометил)фенокси)циклобутанкарбоксилат



К раствору (E)-этил 1-(2-((гидроксиимино)метил)фенокси)циклобутанкарбоксилата (100 мг,

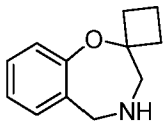
0,380 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) медленно добавляли оксид платины(IV) (86 мг, 0,380 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь гидрировали при 2 атм в течение 6 часов и фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения этил 1-(2-(аминометил)фенокси)циклобутанкарбоксилата (80 мг, 0,263 ммоль, 69,3% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 250,2 $(M+H)^+$, 1,56 мин (время удерживания)

4,5-Дигидро-3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклобутан]-3-он



Раствор этил 1-(2-(аминометил)фенокси)циклобутанкарбоксилата (30 мг, 0,120 ммоль) и DIPEA (0,021 мл, 0,120 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 2 часов и концентрировали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (H_2O/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения 4,5-дигидро-3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклобутан]-3-она (5 мг, 0,023 ммоль, 19,42% выход) в виде твердого вещества. ЖХ/МС m/z 204,1 $(M+H)^+$, 1,39 мин (время удерживания)

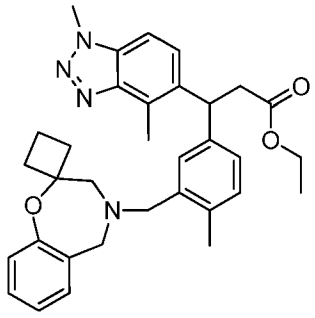
4,5-Дигидро-3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклобутан]



К раствору 4,5-дигидро-3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклобутан]-3-она (5 мг, 0,025 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (5 мл) медленно добавляли $LiAlH_4$ (0,934 мг, 0,025 ммоль) в атмосфере азота при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Добавляли 2 г Na_2SO_4 $10H_2O$ и фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4,5-дигидро-3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклобутана] (3 мг, 0,014 ммоль, 58,0% выход), которое использовали на следующей

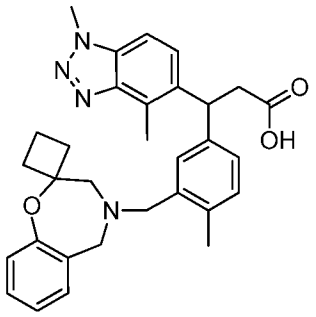
стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 190,2 $(M+H)^+$, 1,43 мин (время удерживания)

Этил 3-(3-((3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклобутан]-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат



К раствору этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (100 мг, 0,259 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) медленно добавляли 4,5-дигидро-3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклобутан] (45 мг, 0,238 ммоль) и K_2CO_3 (65,7 мг, 0,476 ммоль) в атмосфере азота при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов, после этого добавляли 20 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенную органическую фазу концентрировали и неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (H_2O/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения этил 3-(3-((3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклобутан]-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (40 мг, 0,070 ммоль, 29,4% выход). ЖХ/МС m/z 539,2 $(M+H)^+$, 1,52 мин (время удерживания)

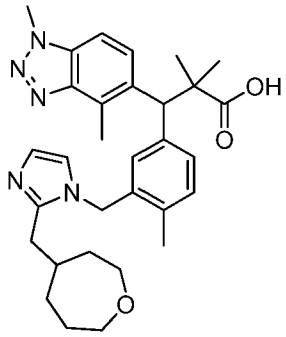
3-(3-((3H-Спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклобутан]-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота



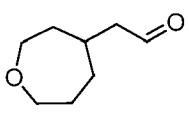
К раствору этил 3-(3-((3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклобутан]-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (40 мг, 0,074 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2 мл) медленно добавляли раствор LiOH (7,11 мг, 0,297 ммоль) в воде (2,0 мл) в атмосфере азота при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов и доводили до pH=6 при помощи 0,1 N HCl и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенную органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 3-(3-((3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклобутан]-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (34 мг, 0,063 ммоль, 85% выход) в виде твердого вещества. ЖХ/МС m/z 511,2 $(M+H)^+$, 1,66 мин (время удерживания)

Пример 245

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(оксепан-4-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота



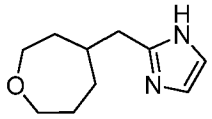
2-(Оксепан-4-ил)ацетальдегид



К раствору 2-(оксепан-4-ил)этанола (700 мг, 4,85 ммоль) в

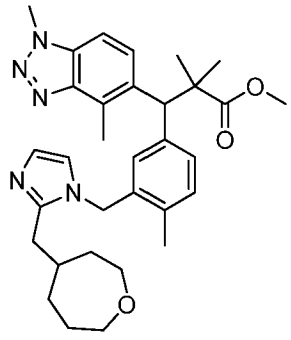
дихлорметане (DCM) (10 мл) добавляли PCC (2093 мг, 9,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-(оксепан-4-ил)ацетальдегида (660 мг, 4,18 ммоль, 86% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 143,1 $(M+H)^+$, 1,36 мин (время удерживания)

2-(Оксепан-4-илметил)-1H-имидазол



К раствору 2-(оксепан-4-ил)ацетальдегида (660 мг, 4,64 ммоль) в метаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавляли оксальдегид (1347 мг, 9,28 ммоль) и гидрат аммиака (4555 мг, 32,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов и при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,05%NH_4HCO_3/H_2O: CH_3CN=5%~95%) с получением указанного в заголовке соединения 2-(оксепан-4-илметил)-1H-имидазола (500 мг, 2,64 ммоль, 56,8% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 181,2 $(M+H)^+$, 1,07 мин (время удерживания)

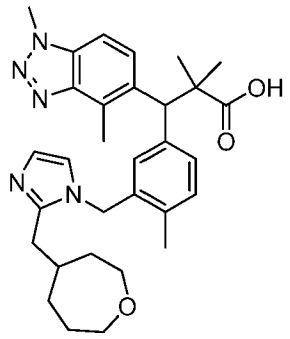
Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(оксепан-4-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропаноат



К раствору 2-(оксепан-4-илметил)-1H-имидазола (81 мг, 0,450 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (5 мл) добавляли гидрид натрия (27,0 мг, 1,125 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин к смеси медленно добавляли метил 3-(3-

(бромметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (100 мг, 0,225 ммоль) в DMF(2 мл) и перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl и смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3×). Объединенный органический слой промывали водой (2×), насыщенным солевым раствором (2×), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(оксепан-4-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропаноата (35 мг, 0,061 ммоль, 27,2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 544,0 $(M+H)^+$, 1,87 мин (время удерживания)

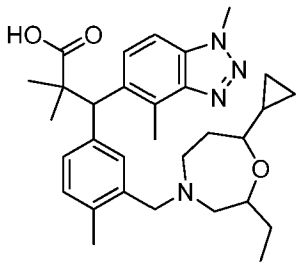
3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(оксепан-4-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановая кислота



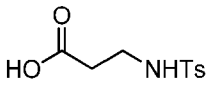
К раствору метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(оксепан-4-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропаноата (35 мг, 0,064 ммоль) в этиленгликоле (2 мл) добавляли раствор гидроксида лития (3,08 мг, 0,129 ммоль) в воде (0,5 мл) и тетрагидрофуране (ТГФ) (1 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 2 часов, после этого органический растворитель удаляли. Остаток подкисляли 1N раствором HCl до pH 6 и белый осадок фильтровали с получением указанного в заголовке соединения 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(оксепан-4-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (25 мг, 0,045 ммоль, 69,7% выход). ЖХ/МС m/z 530,3 $(M+H)^+$, 1,58 мин (время удерживания)

Пример 246

3-(3-((7-Циклопропил-2-этил-1,4-оксазепан-4-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота

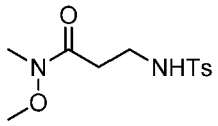


3-(4-Метилфенилсульфонамидо)пропановая кислота



Раствор 3-аминопропановой кислоты (9,0 г, 101 ммоль) и гидроксида натрия (8,08 г, 202 ммоль) в воде (40 мл) нагревали до 65°C, затем добавляли в по порциям 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (19,26 г, 101 ммоль) в течение 0,5 часа. Затем реакционную смесь перемешивали при 65°C еще в течение 1 часа. Реакционную смесь доводили до pH=1 при помощи HCl (1N). Твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения 3-(4-метилфенилсульфонамидо)пропановой кислоты (20 г, 82 ммоль, 81% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 244,0 $(M+H)^+$, 1,35 мин (время удерживания)

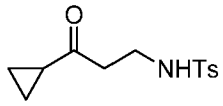
N-Метокси-N-метил-3-(4-метилфенилсульфонамидо)пропанамид



Раствор 3-(4-метилфенилсульфонамидо)пропановой кислоты (5,0 г, 20,55 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламина (2,51 г, 41,1 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-4-ола (2,78 г, 20,55 ммоль) и N1-((этилимино)метилен)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (6,38 г, 41,1 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (13,28 г, 103 ммоль) в дихлорметане (DCM) (100 мл) перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток

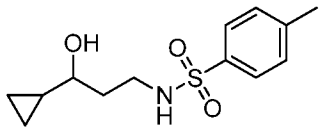
растворяли в этилацетате и промывали 1N раствором HCl (2×), насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2×), водой, насыщенным солевым раствором (2×), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения N-метокси-N-метил-3-(4-метилфенилсульфонамидо)пропанамида (5,0 г, 17,46 ммоль, 85% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 287,1 $(M+H)^+$, 1,44 мин (время удерживания)

N-(3-Циклопропил-3-оксопропил)-4-метилбензолсульфонамид



К раствору N-метокси-N-метил-3-(4-метилфенилсульфонамидо)пропанамида (3,0 г, 10,48 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (30 мл) добавляли циклопропилмагнийбромид (3,04 г, 20,95 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором (2×), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир =1:5) с получением указанного в заголовке соединения N-(3-циклопропил-3-оксопропил)-4-метилбензолсульфонамида (2,15 г, 7,64 ммоль, 72,9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 268,1 $(M+H)^+$, 1,87 мин (время удерживания)

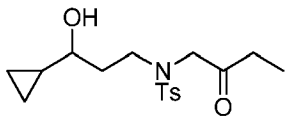
N-(3-Циклопропил-3-гидроксипропил)-4-метилбензолсульфонамид



К раствору N-(3-циклопропил-3-оксопропил)-4-метилбензолсульфонамида (2,0 г, 7,48 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли в по порциям $NaBH_4$ (0,425 г, 11,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выливали в ледяную воду и затем экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором (2×), сушили над Na_2SO_4 и

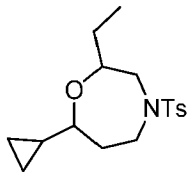
концентрировали с получением указанного в заголовке соединения N-(3-циклопропил-3-гидроксипропил)-4-метилбензолсульфонамида (2,0 г, 7,05 ммоль, 94% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 292,2 $(M+H)^+$, 1,79 мин (время удерживания)

N-(3-Циклопропил-3-гидроксипропил)-4-метил-N-(2-оксобутил)бензолсульфонамид



К раствору N-(3-циклопропил-3-гидроксипропил)-4-метилбензолсульфонамида (2,0 г, 7,43 ммоль) в ацетоне (5 мл), добавляли K_2CO_3 (2,052 г, 14,85 ммоль), затем добавляли 1-бромбутан-2-он (1,233 г, 8,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир=0 до 30%) с получением указанного в заголовке соединения N-(3-циклопропил-3-гидроксипропил)-4-метил-N-(2-оксобутил)бензолсульфонамида (2,5 г, 7,00 ммоль, 94% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 362,1 $(M+Na)^+$, 1,78 мин (время удерживания)

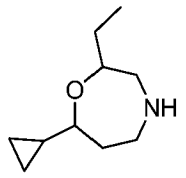
7-Циклопропил-2-этил-4-тозил-1,4-оксазепан



К раствору N-(3-циклопропил-3-гидроксипропил)-4-метил-N-(2-оксобутил)бензолсульфонамида (7,7 г, 22,68 ммоль) в дихлорметане (DCM) (100 мл) добавляли триэтилсилан (2,90 г, 24,95 ммоль) и триметилсилилтрифторметансульфонат (5,55 г, 24,95 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 (3×). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке

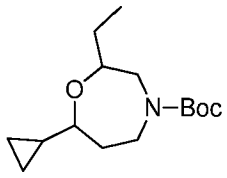
соединения 7-циклопропил-2-этил-4-тозил-1,4-оксазепана (6,1 г, 17,92 ммоль, 79% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 324,3 $(M+H)^+$, 2,21 мин (время удерживания)

7-Циклопропил-2-этил-1,4-оксазепан



Смесь натрия (2,452 г, 107 ммоль) и нафталина (16,64 г, 130 ммоль) в DME (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К раствору 7-циклопропил-2-этил-4-тозил-1,4-оксазепана (3,0 г, 9,27 ммоль) в DME (20 мл) при -78°C добавляли по каплям раствор нафталенида натрия до получения стабильного светло-зеленого цвета. Затем смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и удаляли DME. Остаток разбавляли водой и доводили до pH=1 при помощи HCl (1N). Затем смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Водный слой доводили до pH=8 насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали при помощи этилацетата (3×). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 7-циклопропил-2-этил-1,4-оксазепана (1,5 г, 7,98 ммоль, 86%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 170,1 $(M+H)^+$, 1,08 мин (время удерживания)

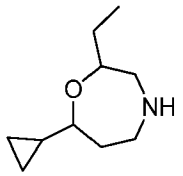
Трет-Бутил 7-циклопропил-2-этил-1,4-оксазепан-4-карбоксилат



К раствору 7-циклопропил-2-этил-1,4-оксазепана (1,5 г, 8,86 ммоль) в воде (50 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,87 г, 17,72 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором и концентрировали.

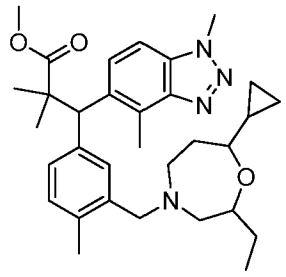
Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир =10:1) с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил 7-циклопропил-2-этил-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (2,17 г, 7,65 ммоль, 86% выход) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС m/z 214,2 $(M-56+H)^+$, 1,91 мин (время удерживания)

7-Циклопропил-2-этил-1,4-оксазепан



К раствору трет-бутил 7-циклопропил-2-этил-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (2,17 г, 8,06 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) добавляли хлористый водород (0,587 г, 16,11 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 7-циклопропил-2-этил-1,4-оксазепан гидрохлорида (1,3 г, 6,00 ммоль, 74,5% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС m/z 170,3 $(M+H)^+$, 1,22 мин (время удерживания)

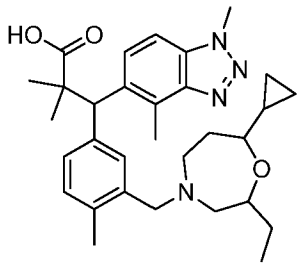
Метил 3-(3-((7-циклопропил-2-этил-1,4-оксазепан-4-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат



К раствору метил 3-(3-(бромметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (70 мг, 0,158 ммоль) и 7-циклопропил-2-этил-1,4-оксазепана (32,0 мг, 0,189 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (102 мг, 0,788 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов и концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле

(этилацетат:петролейный эфир =3:1) с получением указанного в заголовке соединения метил 3-(3-((7-циклопропил-2-этил-1,4-оксазепан-4-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (60 мг, 0,107 ммоль, 67,9% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС m/z 533,3 $(M+H)^+$, 1,51 мин (время удерживания)

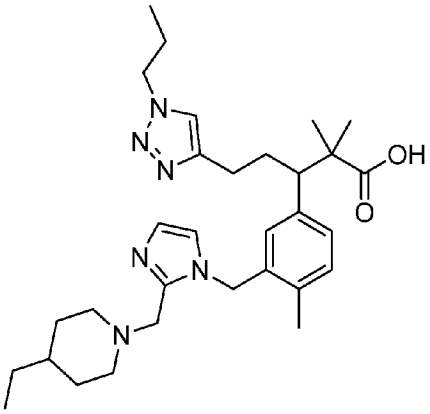
3-(3-((7-Циклопропил-2-этил-1,4-оксазепан-4-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота



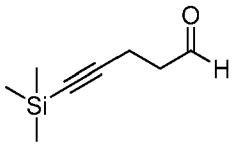
К раствору метил 3-(3-((7-циклопропил-2-этил-1,4-оксазепан-4-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (60 мг, 0,113 ммоль) в этиленгликоле (2 мл) добавляли раствор гидроксида лития (13,49 мг, 0,563 ммоль) в воде (0,5 мл) и тетрагидрофуране (ТГФ) (1 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 10 часов, после этого органический растворитель удаляли. Остаток подкисляли 1N раствором HCl до pH 6 и белый осадок фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения 3-(3-((7-Циклопропил-2-этил-1,4-оксазепан-4-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты ((38 мг, 0,07 ммоль, 61,8% выход). ЖХ/МС m/z 519,4 $(M+H)^+$, 1,74 мин (время удерживания)

Пример 247

3-(3-((2-((4-Этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота



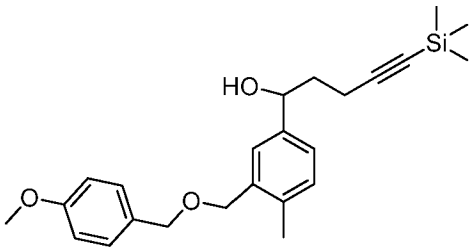
5-(Триметилсилил)пент-4-иналь (Промежуточное соединение E)



К оксалилхлориду (7,09 мл, 81 ммоль) в DCM (100 мл) при -78°C добавляли по каплям DMSO (9,58 мл, 135 ммоль) в DCM (60 мл) и перемешивали при -78°C в течение 5 мин и затем добавляли по каплям 5-(триметилсилил)пент-4-ин-1-ол (4,22 г, 27 ммоль) в DCM (35 мл). Перемешивание продолжали в течение 30 мин и затем еще в течение 30 мин при -40°C, затем быстро добавляли триэтиламин (30,1 мл, 216 ммоль) и перемешиваемый раствор нагревали до 0°C и затем выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Фазы разделяли и промывали DCM водой (2×) и снова насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением масла. Неочищенный продукт очищали на картридже с диоксидом кремния (80 г), используя систему Combiflash Companion, элюируя при 60 мл/мин с градиентом от гексана до 20% EtOAc/гексан в течение 25 мин. Нужные фракции объединяли, на основании ТСХ 95% гексана и EtOAc, с получением 5-(триметилсилил)пент-4-иналя (3,15 г, 20,42 ммоль, 76% выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 9,82 (с, 1H), 2,64-2,75 (м, 2H), 2,51-2,62 (м, 2H), 0,17 (с, 9H)

1-(3-(((4-Метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(триметилсилил)пент-4-ин-1-ол (Промежуточное соединение A)

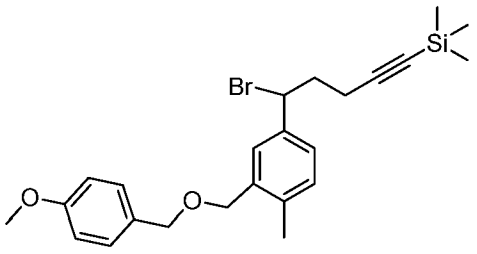


Реакцию осуществляли в инертной атмосфере (Ar) в Aldrich безводном ТГФ (без стабилизатора) с использованием лабораторной посуды, сушили при 130°C в течение > 16 часов.

4-Бром-2-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1-метилбензол (**Промежуточное соединение 5**) (3,28 г, 10,22 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (ТГФ) (65 мл) и охлаждали до -65°C. Добавляли 2М бутиллития в ТГФ (6,39 мл, 12,78 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -65°C до -75°C в течение 0,5 часа. Добавляли по каплям 5-(триметилсилил)пент-4-иналь (**Промежуточное соединение E**) (3,15 г, 20,44 ммоль) в ТГФ (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при -65°C до -75°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и EtOAc (75 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (50 мл) и объединенную EtOAc фазу промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в ацетонитриле (15 мл) фильтровали через 0,45 мкм acrodisc и очищали на ВЭЖХ системе Gilson (Sunfire Prep C18 OBD 5 мкм 30×250 мм препаративная колонка) в нейтральных условиях с получением 1-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(триметилсилил)пент-4-ин-1-ола (3,17 г, 7,99 ммоль, 78% выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,26-7,41 (м, 5H), 7,13-7,23 (м, 2H), 6,80-6,97 (м, 2H), 4,76-4,89 (м, 1H), 4,47-4,61 (м, 4H),3,77-3,93 (м, 3H), 2,25-2,48 (м, 5H), 1,83-2,10 (м, 3H), 0,10-0,25 (м, 9H).

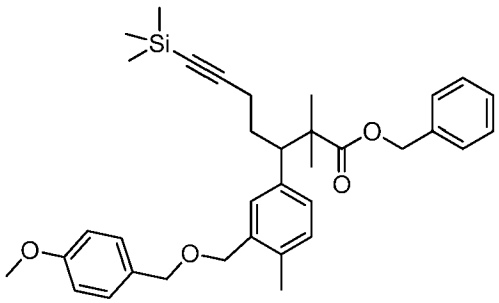
(5-Бром-5-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)пент-1-ин-1-ил)триметилсилан (промежуточное соединение B)



К 1-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-5-(триметилсилил)пент-4-ин-1-олу (**Промежуточное соединение A**) (4,3 г, 10,8 ммоль), растворенному в дихлорметане (DCM) (300 мл), добавляли пербромметан (4,31 г, 13,00 ммоль) и затем добавляли полистирол-PPh_3 (1,4 ммоль/г) (23,21 г, 32,5 ммоль). Реакционная смесь медленно спонтанно нагревалась до 30°C, и ее перемешивали без внешнего охлаждения или нагревания в течение 1,5 часа. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и остаток растворяли в гексане, фильтровали через фильтр acrodisc и инжектировали в колонку ISCO 120 г золота, элюируя при помощи Combiflash Rf200 при 85 мл/мин, с градиентом от 0 до 10% EtOAc в гексане, с получением (5-бром-5-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)пент-1-ин-1-ил)триметилсилана (4,8159 г, 10,48 ммоль, 97% выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,07-7,52 (м, 6H), 6,80-6,99 (м, 2H), 5,02-5,21 (м, 1H), 4,41-4,69 (м, 4H), 3,65-3,95 (м, 3H),2,10-2,66 (м, 7H), 0,19 (с, 9H) ЖХ/МС (1,67 мин).

Бензил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-7-(триметилсилил)гепт-6-иноат (Промежуточное соединение C)



Реакцию осуществляли в инертной атмосфере (Ar) в Aldrich безводном ТГФ (без стабилизатора) с использованием лабораторной посуды, сушили при 130°C в течение > 16 часов.

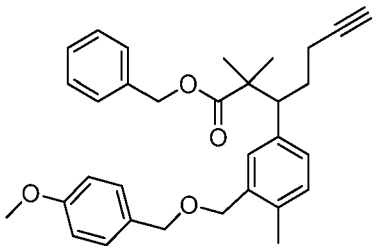
Раствор -70°C диизопропиламина (12,51 мл, 89 ммоль)) в

тетрагидрофуране (ТГФ) (38 мл) обрабатывали 1,6 М н-бутиллитием в гексане (33,5 мл, 53,5 ммоль), добавляемым при такой скорости, чтобы поддерживать температуру < -60°C. Полученный раствор перемешивали при -70°C в течение 15 мин, нагревали до 0°C в течение 15 минут и охлаждали до -70°C, после этого добавляли по каплям бензилизобутират (9,45 мл, 53,5 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (38,0 мл), поддерживая температуру < -65°C. Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 45 мин, нагревали до -50°C в течение 15 мин и затем снова охлаждали до -70°. (5-бром-5-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)пент-1-ин-1-ил)триметилсилан (**Промежуточное соединение B**) (4,1 г, 8,92 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (38,0 мл) добавляли по каплям к еноляту, поддерживая температуру < -60°C. После этого сразу добавляли 1,3-диметилтетрагидропиримидин-2(1H)-он (21,58 мл, 178 ммоль) T < -60°C. Перемешивали в течение 1 часа при - 70°C и затем нагревали до -45°C и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли воду (25 мл) и смесь нагревали до 23°C. Добавляли этилацетат (200 мл) и добавляли дополнительное количество воды (50 мл) и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали снова при помощи EtOAc (75 мл) и объединенный экстракт промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили (Na_2SO_4), концентрировали и остаток инжектировали в виде раствора в гексане в колонку ISCO 120 г золота, элюируя при помощи Combiflash Rf200, при 85 мл/мин, с градиентом от гексана до 10% EtOAc/гексан в течение 30 мин. Нужные фракции объединяли и концентрировали с получением бензил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-7-(триметилсилил)гепт-6-иноата (4,86 г, 8,73 ммоль, 98% выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,23-7,47 (м, 11H), 7,04-7,17 (м, 2H), 6,80-7,02 (м, 3H), 4,91-5,17 (м, 2H), 4,41-4,61 (м, 4H), 3,67-3,94 (м, 3H), 2,95-3,13 (м, 1H), 2,19-2,40 (м, 3H), 1,64-2,16 (м, 4H), 1,03-1,24 (м, 7H), 0,76-0,94 (м, 1H), 0,15 (с, 9H). ЖХ/МС (ES+) [M+Na+]=579,2 (1,74 мин)

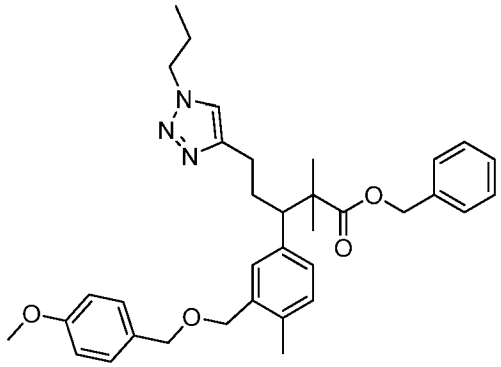
Бензил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-

2,2-диметилгепт-6-иноат (Промежуточное соединение D)



Бензил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-7-(триметилсилил)гепт-6-иноат (**Промежуточное соединение C**) (2,03 г, 3,65 ммоль), растворенный в метаноле (18 мл), объединяли с карбонатом калия (2,52 г, 18,23 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 3× при помощи DCM. Органические слои сушили при помощи $MgSO_4$ и летучие вещества выпаривали в вакууме с получением бензил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилгепт-6-иноата (1,67 г, 3,45 ммоль, 95%) ЖХ/МС (ES+) [M+Na]+=507,6 (1,54 мин)

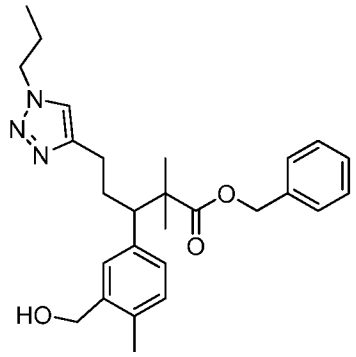
Бензил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат



Азид натрия (0,431 г, 6,63 ммоль), 1-иодпропан (0,594 мл, 6,10 ммоль), иодид меди(I) (0,076 г, 0,398 ммоль) и основание Хунига (0,093 мл, 0,530 ммоль) добавляли к раствору бензил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилгепт-6-иноата (1,284 г, 2,65 ммоль) в трет-бутаноле (6,50 мл) и воде (6,5 мл) и нагревали в микроволновом реакторе при 70°C в течение 1 часа. Это повторяли для второй равной порции бензил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилгепт-6-иноата в целом для 2,57 г (5,3 ммоль) исходного ацетилена. Обе реакционные смеси охлаждали и объединяли, разбавляли EtOAc (150

мл) и водой (50 мл). Водный слой экстрагировали снова при помощи EtOAc (75 мл) и объединенную EtOAc фазу промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке ISCO 80 г золота, с использованием Combiflash Rf200 с 0-70% EtOAc в гексане при 60 мл/мин, с получением бензил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (2,21 г, 3,88 ммоль, 73% выход). ЖХ/МС (ES+) [M+H]+=570,7 (1,43 мин).

Бензил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат

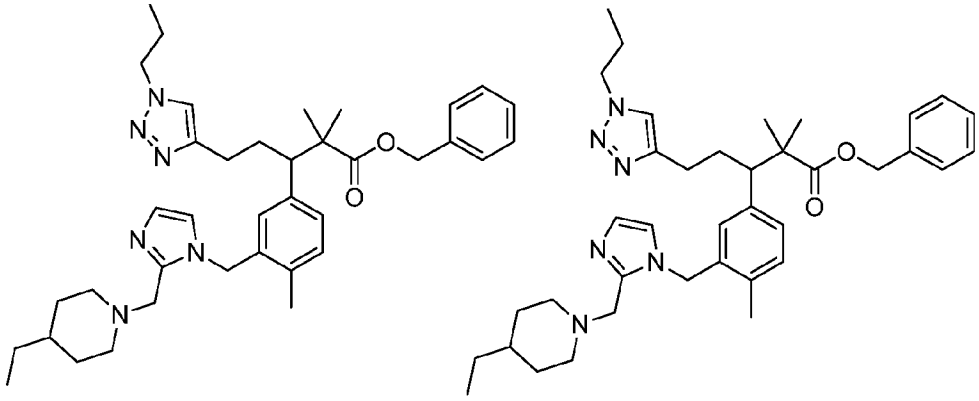


Бензил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат (2,28 г, 4,00 ммоль) в ацетонитриле (18,0 мл) объединяли с церий-аммоний нитратом (4,39 г, 8,00 ммоль) и воде (2 мл) и перемешивали в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и водой (50 мл) и встряхивали и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали снова при помощи EtOAc (100 мл) и объединенную EtOAc фазу промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили (Na_2SO_4) фильтровали и реакционную смесь концентрировали и хроматографировали на колонке 40 г золота с ISCO Rf200 при 40 мл/мин, с градиентом от гексана до 100% EtOAc, с получением бензил3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (1,63 г, 3,63 ммоль, 91% выход). ЖХ/МС (ES+) [M+H]+=450,6 (1,14 мин).

Бензил 3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат (пропиловый изомер P1)

Бензил 3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-

1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат (пропиловый изомер P2)



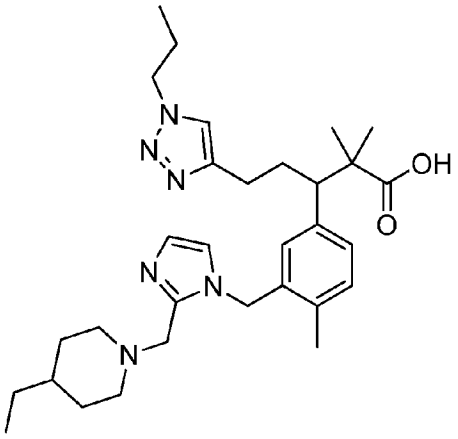
В 25-мл 2-горлой колбе в атмосфере Ar, 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)-4-этилпиперидин (156 мг, 0,809 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (4,60 мл) обрабатывали путем добавления по порциям 60% гидрида натрия в масле (108 мг, 2,70 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин с образованием раствора A.

В отдельном сосуде бензил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат (303 мг, 0,674 ммоль) в дихлорметане (DCM) (4,6 мл) обрабатывали тионилхлоридом (0,098 мл, 1,348 ммоль) и смесь перемешивали при 23°C в течение 30 мин. Растворитель удаляли в вакууме и остаток снова растворяли в N,N-диметилформамиде (DMF) (4,60 мл) и полученный раствор добавляли к раствору A, описаннму выше, и полученную смесь перемешивали в целом в течение 20 часов. Реакционную смесь объединяли с дополнительным количеством 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)-4-этилпиперидина (156 мг, 0,809 ммоль) и гидрида натрия (64,7 мг, 2,70 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (50 мл). Водный слой экстрагировали второй порцией EtOAc (100 мл) и объединенную EtOAc фазу промывали водой (2×75 мл) и насыщенным водным раствором NaCl и сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением светло-зеленого масла, которое растворяли в DMSO (4 мл) и очищали на ВЭЖХ системе Gilson (Sunfire Prep C18 OBD 5 мкм 30×250 мм препаративная колонка), элюируя при 30 мл/мин, с линейным градиентом от 10% CH_3CN/H_2O/0,1%TFA до 95% ацетонитрил/H_2O/0,1%TFA в течение 15 мин, с получением очищенного вещества в виде смеси изомеров (357

мг).

Разделение энантиомеров осуществляли хиральной СКФХ, Chiralpak AD 20×250мм, 5 мкм, Сорастворитель: 20% MeOH, Общая скорость потока: 50 г/мин, Обратное давление: 100 бар, с получением бензил 3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (пропиловый изомер P1) (101 мг, 0,162 ммоль, 23,98% выход) ЖХ/МС (ES+) [M+H]+=625,7 (1,15 мин). СКФХ Rf=4,44 мин и бензил 3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноата (пропиловый изомер P2) (82 мг, 0,131 ммоль, 19,47% выход) ЖХ/МС (ES+) [M+H]+=625,7 (1,16 мин) СКФХ Rf=5,43 мин.

3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота (пропиловый изомер 2)

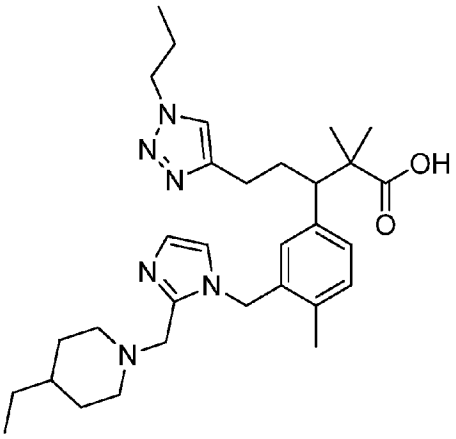


Бензил 3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат (пропиловый изомер P2) (80 мг, 0,128 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и гидрировали в H-cube (проточный гидрогенизатор) с 20% $Pd(OH)_2$ картриджем при 1 атм в течение 80 мин. Раствор концентрировали с получением 59,8 мг пенистого твердого вещества. Полученный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием нейтральных условий, с получением 3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановой кислоты (пропиловый

изомер 2) (32 мг, 0,060 ммоль, 47% выход)) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ES+) [M+H]+=535,5 (0,90 мин).

Пример 248

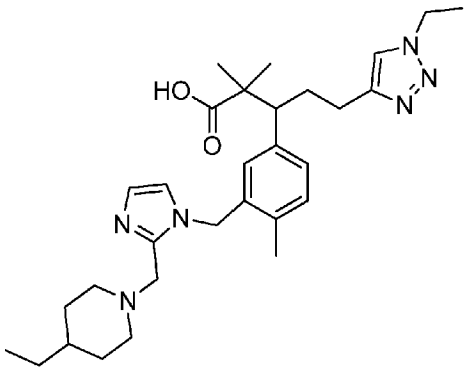
3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановая кислота (пропиловый изомер 1)



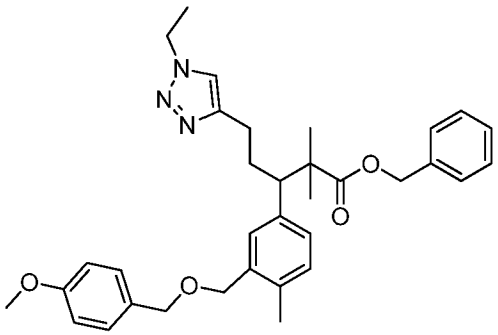
Бензил 3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентаноат(пропиловый изомер P1) (101 мг, 0,162 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и гидрировали в H-cube (проточный гидрогенизатор) с 20% Pd(OH)2 картриджем при 1 атм в течение 50 мин. Растворитель удаляли в вакууме с получением прозрачного масла, которое очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием нейтральных условий, с получением чистого белого пенистого твердого вещества. 3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановой кислоты (пропиловый изомер 1) (48 мг, 0,090 ммоль, 57%) ЖХ/МС (ES+) [M+H]+=535,5 (0,90 мин).

Пример 249

5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота

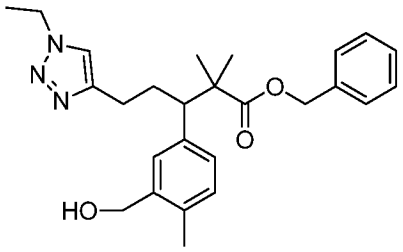


Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноат



Азид натрия (0,553 г, 8,51 ммоль), иодэтан (0,684 мл, 8,51 ммоль), иодид меди(I) (0,097 г, 0,511 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,119 мл, 0,681 ммоль) добавляли к раствору бензил 3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилгепт-6-иноата (1,65 г, 3,40 ммоль) (**Промежуточное соединение D**) в трет-бутаноле (8,51 мл) и воде (8,51 мл). Эту смесь нагревали в микроволновом реакторе до 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали при помощи 3× EtOAc и объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ концентрировали и неочищенное масло очищали на картридже с диоксидом кремния (24 г) при помощи Combiflash Rf200, элюируя при 35 мл/мин с градиентом от гексана до 90% EtOAc/гексан в течение 20 мин, с получением бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (1,57 г, 2,83 ммоль, 83% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ES+) [M+H]+=535,5 (0,98 мин).

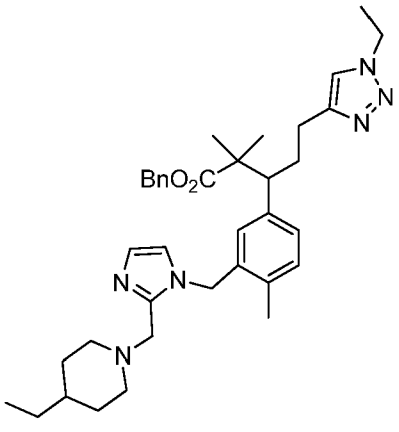
Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноат

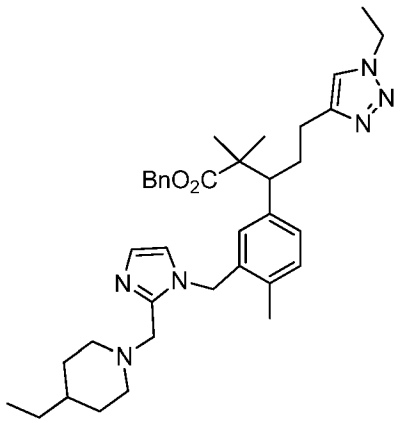


Церий-аммоний нитрат (3,08 г, 5,61 ммоль) добавляли к раствору бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (1,56 г, 2,81 ммоль) в ацетонитриле (12,63 мл) и воде (1,404 мл). Через 40 мин реакционную смесь разбавляли DCM и водой. Водные слои экстрагировали при помощи 3× DCM. Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенное масло очищали на картридже с диоксидом кремния (12 г) при помощи Combiflash Rf200, элюируя при 30 мл/мин с градиентом от гексана до EtOAc в течение 25 мин. Нужные фракции выделяли с получением бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (1,06 г, 2,44 ммоль, 87% выход). ЖХ/МС (ES+) [M+H]+=436,5 (1,09 мин).

Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноат (этиловый изомер P1)

Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноат (этиловый изомер P2)





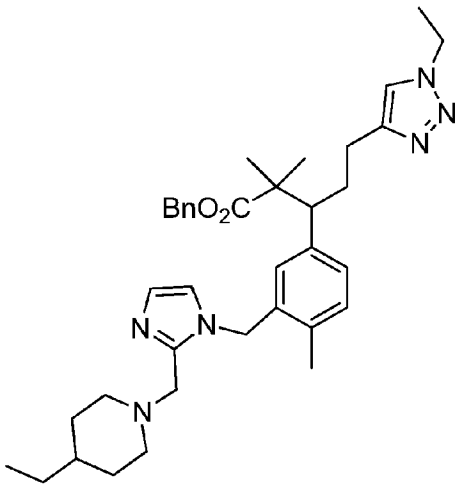
Гидрид натрия (55,1 мг, 1,378 ммоль) добавляли к раствору 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)-4-этилпиперидина (80 мг, 0,413 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (2,296 мл) при 23°C с

получением раствора A.

Тионилхлорид (0,050 мл, 0,689 ммоль) добавляли к раствору бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (150 мг, 0,344 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2,296 мл) при 23°C. Через 30 мин летучие вещества удаляли в вакууме. Неочищенный хлорид растворяли в DMF и добавляли к раствору 1-((1H-имидазол-2-ил)метил)-4-этилпиперидина (80 мг, 0,413 ммоль) и гидрида натрия (55,1 мг, 1,378 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (2,296 мл), раствор A, описанному выше. Полученную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили при помощи NH_4Cl(водный слой) и водный слой экстрагировали при помощи 3× EtOAc. Органические слои объединяли, сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали и остаток растворяли в MeCN, фильтровали через 0,45 мкм acrodisc и очищали на ВЭЖХ системе Gilson (YMC C18 5 мм/12 нм 50×20 мм препаративная колонка), элюируя при 20 мл/мин, с линейным градиентом от 5% CH_3CN/H_2O до 65% CH_3CN/H_2O в течение 10 мин. Нужные фракции концентрировали под потоком азота при 50°C с получением смеси изомеров (110 мг, 0,180 ммоль). Образец объединяли со второй парией смеси изомеров (100 мг), полученной таким же образом.

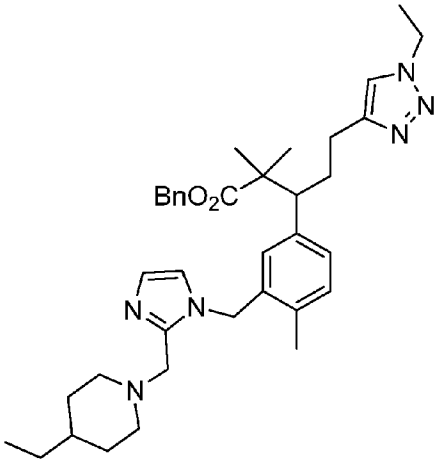
Это очищенное вещество очищали хиральной СКФХ, Колонка: Chiralpak AD 20×250мм, 5 мкм, Сорастворитель: 25% IPA, общая скорость потока: 50 г/мин, Обратное давление: 100 бар, с получением бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (этиловый изомер P1) (СКФХ время удерживания 12,19) и бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (этиловый изомер P2) (СКФХ время удерживания 14,12)

Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноат (этиловый изомер P1)



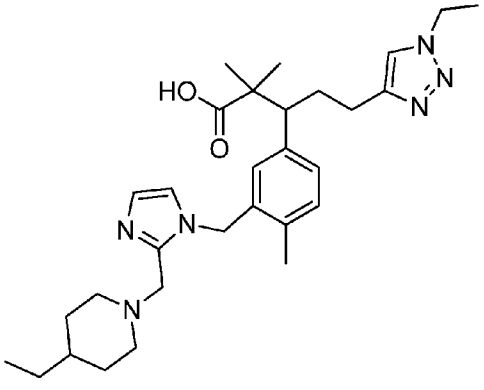
(49 мг, 23%).. ЖХ/МС (ES+) [M+H]+=611,4 (1,13 мин). Аналитическая СКФХ, время удерживания 12,19.

Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноат (этиловый изомер P2)



(48 мг, 23%) ЖХ/МС (ES+) [M+H]+=611,4 (1,13 мин). Аналитическая СКФХ, время удерживания 14,12

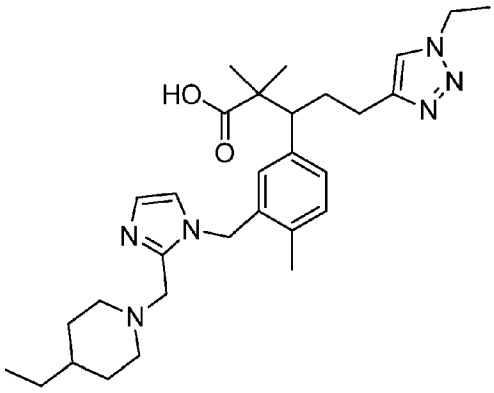
5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановой кислоты (этиловый изомер 2) G



Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноат (этиловый изомер P2) (50 мг, 0,082 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и пропускали через H-cube (проточный гидрогенизатор) при 1 мл/мин и 25°C с использованием 10% Pd/C картриджа в течение 1 часа. Метанол удаляли в вакууме и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием нейтральных условий, с получением 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановой кислоты (этиловый изомер 2) (20 мг, 0,038 ммоль, 46,9% выход). ЖХ/МС (ES+) [M+H]+=521,5 (0,89 мин).

Пример 250

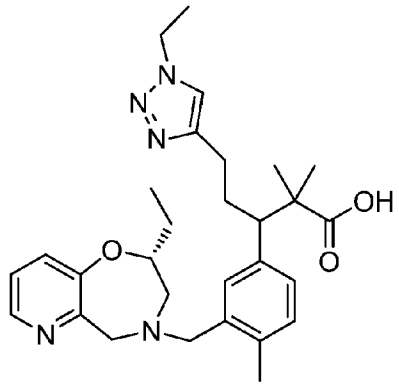
5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановой кислоты (этиловый изомер 1)



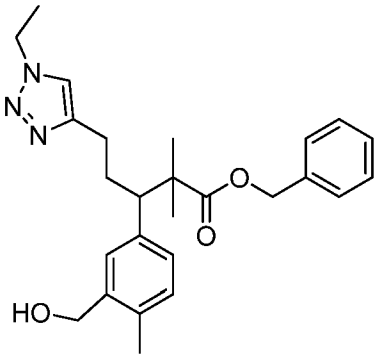
Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноат (этиловый изомер P1) (50 мг, 0,082 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и пропускали через H-cube (проточный гидрогенизатор) при 1 мл/мин и 25°C с использованием 10% Pd/C картриджа в течение 1 часа. Метанол удаляли в вакууме и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием нейтральных условий с получением-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановой кислоты (этиловый изомер 1) (20 мг, 0,038 ммоль, 46,9% выход). ЖХ/МС (ES^+) $[M+H]^+$ 521,5 (0,90 мин).

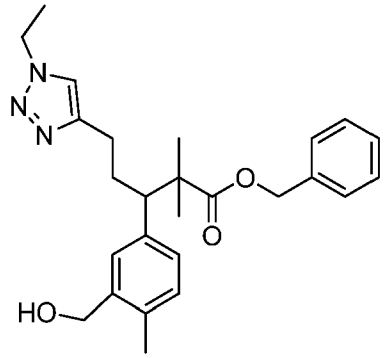
Пример 251

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота



5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота



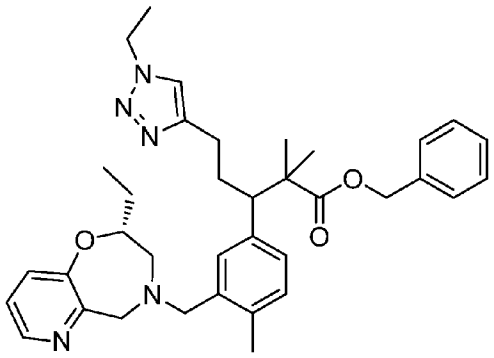


Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноат (энантиомер A1) и

Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноат (энантиомер A2) бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноат (998 мг, 2,29 ммоль) подвергали препаративной СКФХ Chiralpak AY 20×250мм, Сорастворитель: 25% EtOH, Общая скорость потока: 50 г/мин, Обратное давление: 100 бар, с получением бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (энантиомер A1) 301 мг (30%). СКФХ Rf=1,5 мин. ЖХ/МС (ES^+) $[M+H]^+$ 436,5 (1,09 мин), с последующим элюированием бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-

метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (энантиомер A2) с получением 303 мг, (30%) СКФХ Rf=2,42 мин. ЖХ/МС (ES^+) $[M+H]^+$=436,5 (1,08 мин).

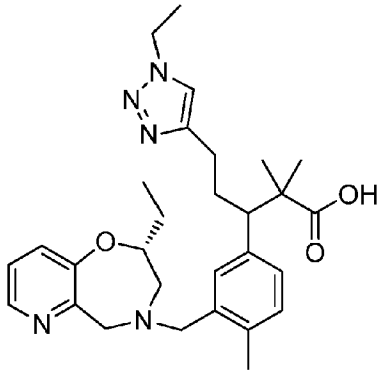
Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноат (изомер 1)



К раствору бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (энантиомер A1) (273 мг, 0,627 ммоль) в дихлорметане (DCM) (10,0 мл) добавляли тионилхлорид (0,183 мл, 2,507 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин с получением хлорированного продукта. Растворитель удаляли и остаток растворяли в ацетонитриле (5,000 мл) и раствор разделяли на две равные части, и 1/2 ((R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин гидрохлорида (161 мг, 0,752 ммоль) (81 мг в each порци) и 1/2 основания Хунига (0,876 мл, 5,01 ммоль) (0,438 мл в каждой порции), каждый в ацетонитриле (5,000 мл), добавляли к каждому из растворов хлоридного продукта, указанного выше. Каждую из смесей нагревали в микроволновом сосуде при 120°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и остаток встряхивали с EtOAc (150 мл) и водой (50 мл). Водный слой экстрагировали снова при помощи EtOAc (50 мл) и объединенную EtOAc фазу промывали водой (50 мл) и затем насыщенным водным раствором NaCl, затем сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на картридже ISCO золото-диоксид кремния (12 г) при помощи Combiflash Rf200, элюируя при 30 мл/мин с градиентом от гексана до 100% EtOAc в течение 25 мин. Нужные фракции объединяли и концентрировали с получением бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-

этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (изомер 1) (283 мг, 0,475 ммоль, 76% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ES^+) $[M+H]^+$ 596,8 (1,08 мин).

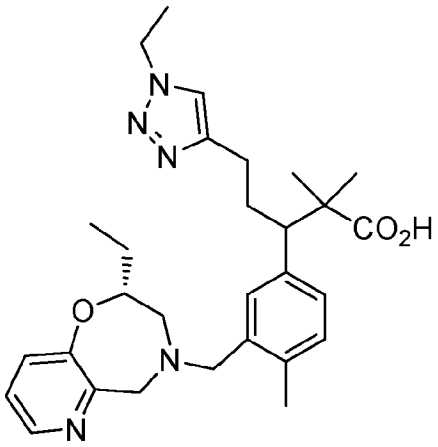
5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота (изомер 1B)



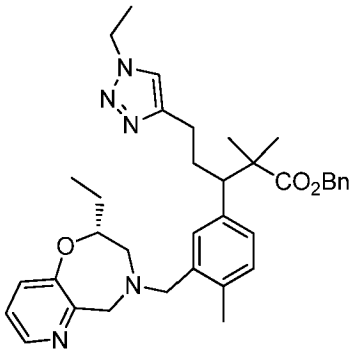
Раствор бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (изомер 1) (283 мг, 0,475 ммоль) в метаноле (10 мл) гидрировали в H-cube (проточный гидрогенизатор) с использованием 10% Pd-C H cube картриджа и полного H_2 давления в течение 45 мин. Картридж промывали при помощи 10 мл метанола и это вещество объединяли с реакционным раствором и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде белого пенистого вещества. Образец очищали на системе Gilson, нейтральные условия, с получением 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановой кислоты (изомер 1B)(140 мг, 0,277 ммоль, 58,3% выход). ЖХ/МС (ES^+) $[M+H]^+$=506,3 (0,86 мин).

Пример 252

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота (изомер 2B)



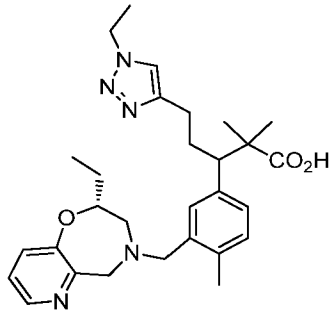
Бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноат (изомер 2)



К раствору бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (энантиомер A2) (0,232 г, 0,533 ммоль) в дихлорметане (DCM) (10 мл) добавляли тионилхлорид (0,078 мл, 1,065 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток растворяли в ацетонитриле (5,00 мл). Это вещество разделяли поровну в два 20-мл микроволновых реакционных сосуда. К каждому из этих растворов добавляли одну половину раствора (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин гидрохлорида (0,114 г, 0,531 ммоль) и DIEA (0,372 мл, 2,131 ммоль) в ацетонитриле (10,00 мл). Реакционные смеси нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин гидрохлорида (0,057 г, 0,266 ммоль) и DIEA (0,093 мл, 0,533 ммоль), разделяли поровну между сосудами и нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин. Реакционные смеси объединяли и растворитель

концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя при помощи 0-40% (3:1 EtOAc:EtOH)/гексан, с получением бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (изомер 2). (0,233 г, 73% выход) ЖХ/МС m/z=596 $(M+H)^+$, 1,11 мин (время удерживания).

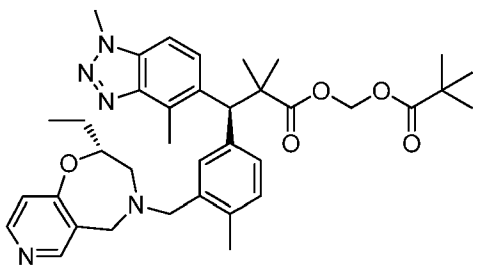
5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановая кислота(изомер 2B)



Раствор бензил 5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентаноата (изомер 2) (0,233 г, 0,336 ммоль) в метаноле (10 мл) гидрировали в H-cube с использованием 10% Pd/C картриджа и полного H_2 давления, в течение 1,5 часа. Растворитель концентрировали и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в нейтральных условиях с получением 5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановой кислоты (изомер 2B). (0,126 г, 74% выход) ЖХ/МС m/z 506 $(M+H)^+$, 0,85 мин (время удерживания).

Пример 253

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат



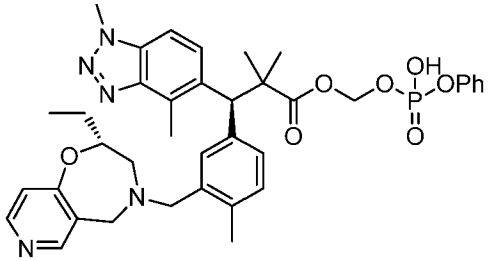
(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту (100 мг, 0,190 ммоль) и карбонат цезия (185 мг, 0,569 ммоль) поглощали в DMF (1,7 мл) при 0°C. Добавляли иодметилпивалат (138 мг, 0,569 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным солевым раствором и экстрагировали три раза при помощи EtOAc. Органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (градиент 0-5% MeOH/DCM). (S)-(Пивалоилокси)метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат (69,8 мг, 0,109 ммоль, 57,4% выход) после лиофилизации.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 0,95 (т, J=7,28 Гц, 3 H) 1,07 (с, 9 H) 1,32 (с, 3 H) 1,39 (с, 3 H) 1,33-1,44 (м, 1 H) 1,59 (д, J=7,28 Гц, 1 H) 2,24 (с, 3 H) 2,76 (с, 3 H) 2,79-2,87 (м, 2 H) 3,53 (с, 2 H) 3,74 (с, 2 H) 3,80-3,94 (м, 1 H) 4,25 (с, 3 H) 4,85 (с, 1 H) 5,49-5,65 (м, 2 H) 6,89 (д, J=5,27 Гц, 1 H) 7,03 (с, 3 H) 7,27 (д, J=8,53 Гц, 2 H) 7,60 (д, J=8,53 Гц, 1 H) 8,11 (с, 1 H) 8,37 (д, J=5,52 Гц, 1 H)

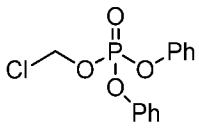
ЖХ/МС (ES+): m/z 642,5 $(M+H)^+$

Пример 254

(S)-((Дифеноксифосфорил)окси)метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат



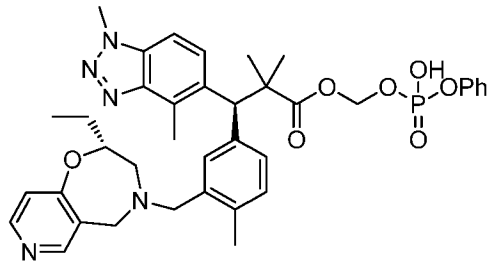
Хлорметилдифенилфосфат



К перемешиваемому 0°C раствору дифенилгидрофосфата (10,0 г, 40,0 ммоль), гидросульфата тетрабутиламмония (13,4 г, 160 ммоль) в воде (200 мл) добавляли DCM (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем добавляли раствор хлорметилсульфохлоридата (7,91 г, 48,0 моль) в DCM (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 дней при температуре окружающей среды. Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (градиент 0-50% EtOAc/гексан) с получением хлорметилдифенилфосфата (10,37 г, 34,7 ммоль, 87% выход) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 6,07 (д, J=16,6 Гц, 2 H) 7,21-7,36 (м, 6 H) 7,41-7,51 (м, 4 H) ЖХ/МС (ES+): m/z 299,0 $(M+H)^+$

(S)-((Дифеноксифосфорил)окси)метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат



(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту (100 мг, 0,190 ммоль) и карбонат цезия (185 мг, 0,569 ммоль) поглощали в DMF (1,7 мл) при 0°C. Добавляли хлорметилдифенилфосфат (170 мг, 0,569 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов, к этому времени исходное вещество было израсходовано (>95%). Продукт моногидролиза

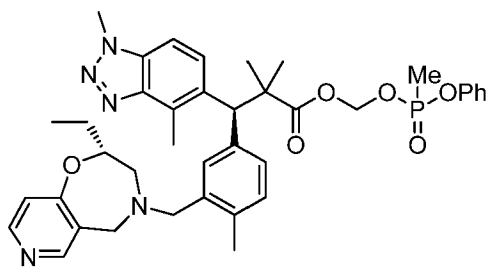
представлял собой основной продукт. Реакционную смесь гасили насыщенным солевым раствором и экстрагировали три раза при помощи DCM. Органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (20×100мм Sunfire, 0,1% водн. TFA/CH_3CN). Насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ добавляли к фракциям, содержащим продукт, для получения продукта в форме свободного основания. Продукт экстрагировали при помощи DCM (3×) из этого водного слоя. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали в вакууме и лиофилизировали с получением (S)-((дифеноксифосфорил)окси)метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата с чистотой 77%. Продукт представлял собой смесь диастереомеров по фосфору, диастереомерные пики указаны парами, в соответствующих случаях, в ЯМР характеризации.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 0,94 (т, J=7,53 Гц, 3 H) 1,01/1,13 (с, 3 H) 1,08/1,18 (с, 3 H) 1,27-1,45 (м, 1H) 1,58-1,62 (м, 1 H) 1,95 (шир.с, 1H) 2,18/2,23 (с, 3 H) 2,65/2,73 (с, 3 H) 2,79-2,86 (м, 2 H) 3,45/3,53 (с, 2 H) 3,73/3,86 (с, 2 H) 3,80-3,94 (м, 1 H) 4,10/4,22 (с, 3 H) 4,66/4,76 (с, 1 H) 5,17-5,34 (м, 2 H) 6,75-7,07 (м, 9 H) 7,15/7,24 (д, J=7,78 и 8,78 Гц, соответственно, 1 H) 7,42/7,57 (д, J=оба 8,53 Гц, 1 H) 8,04/8,11 (с, 1 H) 8,22/8,37 (д, J=3,26 и 5,27 Гц, соответственно, 1 H)

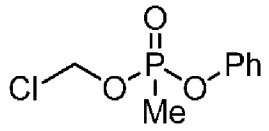
ЖХ/МС (ES+): m/z 714,2 $(M+H)^+$

Пример 255

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат



Хлорметилфенилметилфосфат



Метилфосфиновый дихлорид (15,3 г, 115 ммоль) отвешивали в сухую 500-мл круглодонную колбу. Добавляли фенол (21,7 г, 230 ммоль) и DCM (209 мл). Полученную смесь перемешивали при охлаждении смеси до 0°C. Добавляли по каплям триэтиламин (64,2 мл, 460 ммоль) в течение 1 часа с получением бесцветного осадка. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали еще в течение 2 часов. Смесь осторожно выливали в ледяную воду (100 мл). Органические слои экстрагировали при помощи DCM (2×), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (градиент 0-50% EtOAc/гексан) с получением дифенилметилфосфоната (24,6 г, 99,0 ммоль, 86% выход) в виде вязкого масла. ЖХ/МС (ES+): m/z 249,0 $(M+H)^+$

Дифенилметилфосфонат (24,6 г, 99,0 ммоль) разбавляли в воде (150 мл). Добавляли водный раствор гидроксида натрия (2N, 74,4 мл, 149 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 30 минут до тех пор, пока органическая фаза не стала смешиваемой с водным растворителем. Смесь затем охлаждали до 0°C и осторожно добавляли концентрированную HCl (16,53 мл, 99,0 моль) для нейтрализации раствора до приблизительно pH=7. Водную фазу промывали при помощи DCM для удаления фенольного побочного продукта. Водную фазу доводили до pH=1 с использованием концентрированной HCl. Водную фазу экстрагировали при помощи DCM (3×) и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором и затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением фенилгидрометилфосфоната (7,17 г, 35,4 ммоль, 35,7% выход) в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ES+): m/z 172,9 $(M+H)^+$

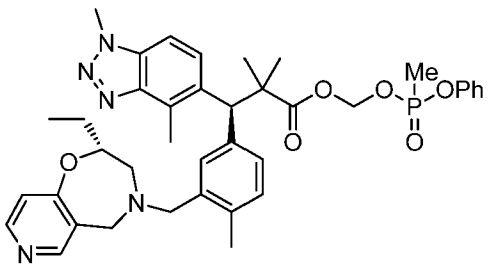
К перемешиваемому 0°C раствору фенилгидрометилфосфоната

(7,17 г, 41,7 ммоль), гидросульфата тетрабутиламмония (1,41 г, 4,17 ммоль) и $NaHCO_3$ (14,0 г, 167 ммоль) в воде (208 мл) добавляли DCM (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем добавляли раствор хлорметилсульфохлоридата (8,25 г, 50,0 ммоль) в DCM (100 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при температуре окружающей среды. К реакционной смеси снова добавляли хлорметилсульфохлоридат (8,25 г, 50,0 ммоль). Через 2 часа реакционная смесь имела pH=1, поэтому добавляли карбонат натрия (8,83 г, 83 ммоль). Никакого дальнейшего развития не наблюдали, поэтому добавляли хлорметилсульфохлоридат (8,25 г, 50,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 18 часов при температуре окружающей среды. В конце добавляли карбонат натрия (8,83 г, 83 ммоль), с последующим добавлением хлорметилсульфохлоридата (8,25 г, 50,0 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Органический слой отделяли и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (градиент 0-50% EtOAc/гексан) с получением хлорметилфенилметилфосфоната (3,36 г, 15,23 ммоль, 36,6% выход) в виде желтого масла. Продукт представлял собой смесь диастереомеров по фосфору, диастереомерные пики указаны парами, в соответствующих случаях, в ЯМР характеризации.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,77/1,81 (с, 3 H) 5,90/5,94 (м, 2 H) 7,17-7,30 (м, 3 H) 7,37-7,46 (м, 2 H)

ЖХ/МС (ES+): m/z 220,9 $(M+H)^+$

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат



(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-

(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту (100 мг, 0,190 ммоль) и карбонат цезия (185 мг, 0,569 ммоль) поглощали в DMF (1,7 мл) при 0°C. Добавляли хлорметилфенилметилфосфонат (125 мг, 0,569 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, к этому времени исходное вещество было израсходовано по данным ЖХ/МС анализа. Реакционную смесь гасили насыщенным солевым раствором и экстрагировали при помощи DCM (3×). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, кислотные условия, чтобы начисто отделить побочный продукт (Sunfire, TFA модификатор). Очищенные фракции промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ для удаления TFA соли и продукт экстрагировали при помощи DCM. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением (3S)-((метил(фенокси)фосфорил)окси)метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (20,3 мг, 0,029 ммоль, 15,05% выход) после лиофилизации.

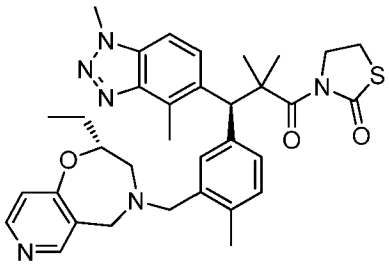
^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 0,96/0,97 (т, J=7,30 Гц, 3 H) 1,31/1,34 (с, 3 H) 1.,39/1,40 (с, 3 H), 1,36-1,42 (м, 1 H), 1,48/1,52 (д, J=6,15 Гц, 3 H) 1,56-1,67 (м, 1 H) 2,26 (с, 2 × 3 H, перекрывающийся) 2,77/2,78 (с, 3 H) 2,81-2,91 (м, 2 H, перекрывающийся) 3,54 (с, 2 × 2 H, перекрывающийся) 3,75 (с, 2 × 2 H, перекрывающийся) 3,83-3,96 (м, 1 H, перекрывающийся) 4,24/4,25 (с, 3 H) 4,84/4,87 (с, 2 H) 5,39-5,62 (м, 2 H, перекрывающийся) 6,91 (д, J=5,27 Гц, 1 H) 6,99-7,10 (м, 3 H) 7,11-7,23 (м, 3 H) 7,26 (м, 1 H) 7,30-7,38 (м, 2 H) 7,57/7,63 (д, J=8,78 Гц, 1 H) 8,12 (д, J=3,01 Гц, 1 H) 8,39 (д, J=5,02 Гц, 1 H)

ЖХ/МС (ES+): m/z 712,2 $(M+H)^+$

Пример 256

3-((S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-

(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноил)тиазолидин-2-он, соль трифторуксусной кислоты



Оксалилхлорид (0,166 мл, 1,895 ммоль) добавляли к раствору (S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты (100 мг, 0,190 ммоль) в DCM (2 мл). Добавляли каталитическое количество DMF (2 капли). Добавляли дополнительное количество оксалилхлорида (0,166 мл, 1,895 ммоль) для завершения образования промежуточного соединения хлорангидрида кислоты, затем реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением хлорангидрида кислоты, гидрохлоридной соли, в виде белого пенистого вещества. Это неочищенное вещество снова растворяли в DCM (2 мл). Добавляли DIPEA (0,331 мл, 1,895 ммоль), с последующим добавлением тиазолидин-2-она (98 мг, 0,948 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут, в течение этого времени реакционная смесь меняла цвет на темно-коричневый. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали при помощи DCM (3×). Органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток сначала очищали флэш-хроматографией (100% DCM) и затем очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, кислотные условия (Sunfire, TFA модификатор), с получением соли трифторуксусной кислоты 3-((S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноил)тиазолидин-2-она (61,6 мг, 0,080 ммоль, 42,0% выход) в виде белого твердого вещества после

лиофилизации.

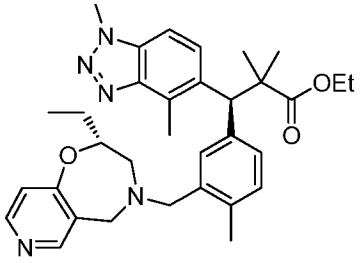
^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,00 (т, J=7,40 Гц, 3 H) 1,43 (с, 3 H) 1,53 (с, 3 H) 1,55-1,67 (м, 1 H) 1,67-1,80 (м, 1 H) 2,23 (с, 3 H) 2,53-2,67 (м, 1 H) 2,69-2,78 (м, 1 H) 2,80 (с, 3 H) 3,00-3,13 (м, 2 H) 3,77 (с, 2 H) 3,79-3,91 (м, 4 H) 4,26 (с, 3 H) 4,23 (д, J=15,31 Гц, 2 H) 4,44-4,51 (м, 1 H) 5,65 (с, 1 H) 7,03-7,18 (м, 3 H) 7,23 (д, J=6,02 Гц, 1 H) 7,32 (д, J=8,78 Гц, 1 H) 7,53 (д, J=8,53 Гц, 1 H) 8,40 (с, 1 H) 8,53 (д, J=6,27 Гц, 1 H)

^{19}F ЯМР (376 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. -75,72

ЖХ/МС (ES+): m/z 613,4 $(M+H)^+$

Пример 257

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат



(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту (86 мг, 0,163 ммоль) поглощали в DCM (2 мл). Добавляли оксалилхлорид (0,16 мл, 1,828 ммоль), с последующим добавлением каталитического количества DMF (1 капля), и реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут. К этой реакционной смеси добавляли избыточное количество этанола (2 мл). Реакционную смесь затем разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали при помощи DCM (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, кислотные условия (Sunfire, TFA модификатор). Очищенные фракции, содержащие продукт, преобразовывали в свободное

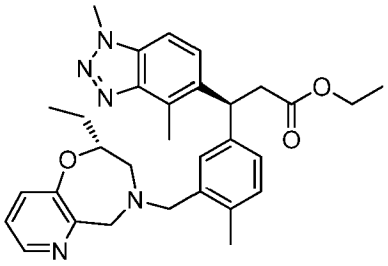
основание насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ для удаления TFA соли и продукт экстрагировали из водного слоя при помощи DCM. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (13,4 мг, 0,024 ммоль, 14,8% выход) в виде белого твердого вещества после лиофилизации.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 0,95 (кв., J=7,28 Гц, 6 H) 1,31 (с, 3 H) 1,38 (с, 3 H) 1,55-1,65 (м, 1 H) 2,25 (с, 3 H) 2,78 (с, 3 H) 2,79-2,90 (м, 2 H) 3,54 (с, 2 H) 3,76 (с, 2 H) 3,83-4,00 (м, 3 H) 4,25 (с, 3 H) 4,83 (с, 1 H) 6,90 (д, J=5,27 Гц, 1 H) 7,00-7,09 (м, 3 H) 7,27 (д, J=8,60 Гц, 1 H) 7,64 (д, J=8,78 Гц, 1 H) 8,16 (с, 1 H) 8,39 (д, J=5,02 Гц, 1 H)

ЖХ/МС (ES+): m/z 556,2 $(M+H)^+$

Пример 258

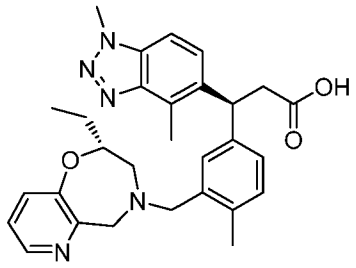
(S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропионат



К раствору (S)-этил 3-(3-хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (119 мг, 0,308 ммоль) и DIEA (0,164 мл, 0,939 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл) добавляли (R)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин гидрохлорид (101 мг, 0,469 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали, растворитель выпаривали и неочищенный остаток распределяли между DCM и H_2O, слои разделяли и органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO_2; 24 г), элюируя с градиентом 100%

гексана до 60% EtOAc-гексан в течение 15 мин, с получением 101,3 мг (61%) указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого вещества. ЖХ-МС m/z 528,4.

(S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропионовая кислота

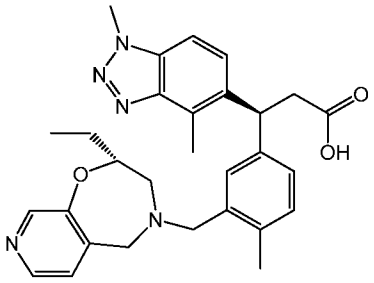
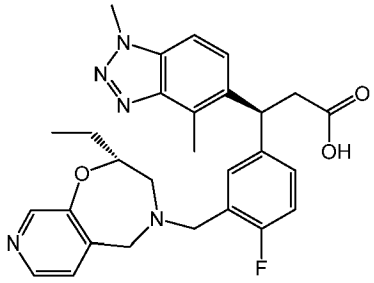


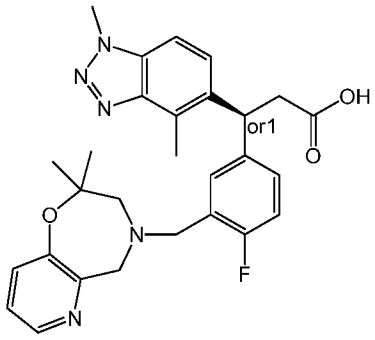
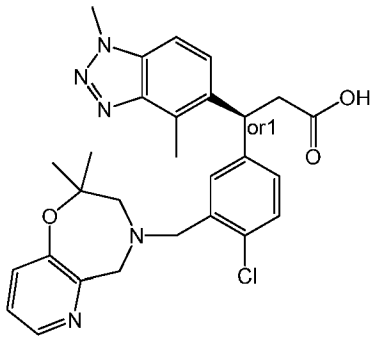
К раствору (S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропионата (101 мг, 0,191 ммоль) в этаноле (2,0 мл) добавляли 2N NaOH (0,782 мл, 1,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали и растворитель выпаривали с использованием установки для продувки азотом для сушки колонки при 50°C. Неочищенный остаток распределяли между EtOAc и H_2O, pH водного слоя доводили до pH~6 1N раствором HCl, слои разделяли, водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (2×), органические слои объединяли, промывали H_2O, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колонлочной флэш-хроматографией (SiO_2; 12 г), элюируя с градиентом 100% CH_2Cl_2 до 10% MeOH-CH_2Cl_2 в течение 15 мин, с получением 73,8 мг (77%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 503,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H),1,31 (ддд, J=13,9, 7,3, 4,1 Гц, 1H), 1,42-1,59 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,64-2,92 (м, 5H), 3,04 (д, J=7,8 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,73-3,98 (м, 3H), 4,24 (с, 3H), 4,78 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,02-7,07 (м, 1H), 7,08-7,14 (м, 2H), 7,27 (дд, J=8,0, 4,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,45-7,57 (м, 2H),

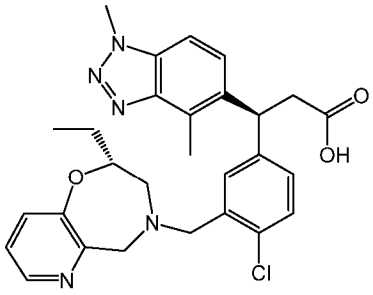
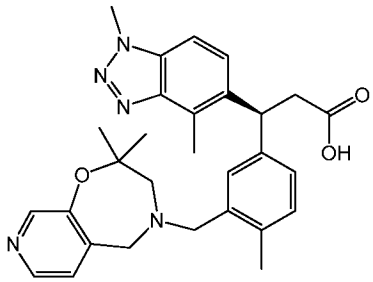
8,18 (дд, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 12,14 (шир.с, 1H).

Соединения в Таблице 25 получали способом, аналогичным тому, который описан для получения (S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропионата. Как должно быть понятно специалистам в данной области, эти аналогичные примеры могут включать изменения общих реакционных условий.

Таблица 25

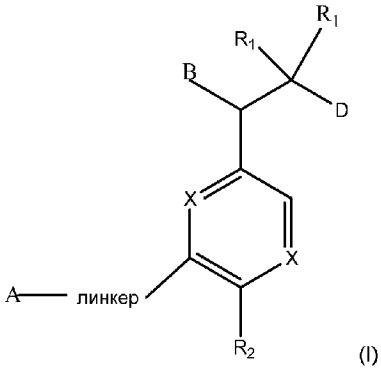
Пр. №	Структура	Название	ЖХ/МС $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)
259		(S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота	503,2	1,32
260		(S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-	504,2	1,51

		фторфенил)пропановая кислота		
261		rel-(R)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-фторфенил)-пропановая кислота (изомер 1)	504,3	0,69
262		rel-(R)-3-(4-хлор-3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота (изомер 1)	520,3	0,8

263		(S)-3-(4-хлор-3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота	520,2	1,62
264		(S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота	500,2	1,55

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

где

B представляет собой бензотриазолил, фенил, триазолопиридинил или $-(CH_2)_2$ триазолил, каждый из которых может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-3}$алкила, $-O-C_{1-3}$алкила, CN, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-OR_4$ и галогена;

D представляет собой $-C(O)OH$, $-C(O)NHSO_2CH_3$, $-SO_2NHC(O)CH_3$, 5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-2-ил или тетразолил;

R_1 независимо представляет собой водород, C_{1-3}алкил, F, C_{3-6}спироциклоалкил, оксетан, или две R_1 группы вместе с углеродом, с которым они связаны, образуют циклопропильную группу;

R_2 представляет собой водород, метил, CF_3 или галоген;

R_4 представляет собой водород или $-C_{1-3}$алкил;

Линкер представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2-N(-циклопропил)-CH_2-$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$ или $-N-(CH_3)-CH_2-$;

A представляет собой тетрагидробензоксазепинил, тетрагидро-пиридо-оксазепинил, пиперидинил, тетрагидробензазепинил, фенил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, тетрагидропирролопиразинил, имидазопиридинил, пиридил, бензимидазолил, тетрагидробензодиазепинил, пиперидопиримидинил, диоксидотетрагидротиофенил, тетрагидроимидазодиазепинил, пирролидинил, оксазепан или морфолинил;

Все из которых могут быть незамещенными или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-3}$алкила, C_{3-6}спироциклоалкила, галогена, CN, $-O-C_{1-3}$алкила, $-CH_2-O-CH_3$ и OH;

И пиперидинил может быть дополнительно независимо замещен

пиразолилом, -CH_2пиразолилом или оксадиазолилом, каждый из которых может быть дополнительно независимо замещен -C_{1-3}алкилом, или, когда A представляет собой пиперидинил, он может быть замещен -SO_2R, где R представляет собой -C_{1-3}алкил, фенил или C_{3-7}циклоалкил;

И оксазепан может быть дополнительно независимо замещен 1 или 2 из -C_{1-3}алкила или -C_{3-7}циклоалкила;

И морфолинил может быть дополнительно замещен фенилом, который сам может быть независимо замещен C_{1-3} алкилом или -O- C_{1-3} алкилом;

И пирролидинил может быть дополнительно замещен триазолильной группой, которая сама может быть замещена -C_{1-3}алкилом;

И имидазолильная, триазолильная, пиразолильная и тетразолильная группы могут быть дополнительно независимо замещены -CH_2-C_{4-7} циклоалкилом, -CH_2-C_{5-7}гетероциклоалкилом, -CH_2-азабициклогептанилом, -CH_2-оксепаном или -CH_2-азабициклогексанилом, все из которых, включая -CH_2-, могут быть дополнительно замещены независимо 1 или 2 из -C_{1-3} алкила или F; и

X независимо представляет собой CH или N;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где

B представляет собой бензотриазолил или -$(CH_2)_2$ триазолил, каждый из которых может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из: -C_{1-3}алкила и галогена;

D представляет собой -C(O)OH, -C(O)$NHSO_2CH_3$ или тетразолил;

R_1 независимо представляет собой водород или метил, или две R_1 группы вместе с углеродом, с которым они связаны, образуют циклопропильную группу;

R_2 представляет собой метил или галоген;

Линкер представляет собой -CH_2-;

A представляет собой тетрагидробензоксазепинил, тетрагидро-пиридо-оксазепинил, пиперидинил, тетрагидробензазепинил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил или тетрагидробензодиазепинил;

Все из которых могут быть незамещенными или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-3}$ алкила, галогена, CN или $-OC_{1-3}$алкила;

И пиперидинил может быть дополнительно замещен пиразолилом или оксадиазолилом, каждый из которых может быть дополнительно замещен $-C_{1-3}$алкилом, или, когда A представляет собой пиперидинил, он может быть замещен $-SO_2R$, где R представляет собой $-C_{1-3}$алкил, фенил или C_{3-7}циклоалкил;

И имидазолильная, триазолильная, пиразолильная и тетразолильная группы могут быть дополнительно независимо замещены $-CH_2-C_{4-7}$ циклоалкилом, $-CH_2$-оксепаном или $-CH_2-C_{5-7}$; и

X независимо представляет собой CH или N;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1, где,

B представляет собой бензотриазолил или $-(CH_2)_2$ триазолил, каждый из которых может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из-C_{1-3}алкила и галогена;

D представляет собой -C(O)OH;

R_1 независимо представляет собой водород или метил, или две R_1 группы вместе с углеродом, с которым они связаны, образуют циклопропильную группу;

R_2 представляет собой метил или галоген;

Линкер представляет собой $-CH_2-$;

A представляет собой тетрагидробензоксазепинил, тетрагидро-пиридо-оксазепинил, пиперидинил, тетрагидробензазепинил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил или тетрагидробензодиазепинил;

Все из которых могут быть незамещенными или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-3}$ алкила, галогена, CN или $-OC_{1-3}$алкила;

И пиперидинил может быть дополнительно замещен пиразолилом или оксадиазолилом, каждый из которых может быть дополнительно замещен $-C_{1-3}$алкилом, или, когда A представляет собой пиперидинил, он может быть замещен $-SO_2R$, где R представляет собой $-C_{1-3}$алкил, фенил или C_{3-7}циклоалкил;

И имидазолильная, триазолильная, пиразолильная и

тетразолильная группы могут быть дополнительно независимо замещены $-CH_2-C_{4-7}$ циклоалкилом, $-CH_2$-оксепаном или $-CH_2-C_{5-7}$; и

X представляет собой CH;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 1, где

B представляет собой бензотриазолил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-3}$алкила и галогена;

D представляет собой -C(O)OH;

R_1 независимо представляет собой водород или C_{1-3}алкил;

R_2 представляет собой метил или хлор;

Линкер представляет собой $-CH_2-$;

A представляет собой тетрагидробензоксазепинил, тетрагидро-пиридо-оксазепинил, пиперидинил, тетрагидробензазепинил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил или тетрагидробензодиазепинил;

Все из которых могут быть незамещенными или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-3}$алкила, галогена, CN или $-OC_{1-3}$алкила;

И пиперидинил может быть дополнительно замещен пиразолилом или оксадиазолилом, каждый из которых может быть дополнительно замещен $-C_{1-3}$алкилом, или, когда A представляет собой пиперидинил, он может быть замещен $-SO_2R$, где R представляет собой $-C_{1-3}$алкил, фенил или C_{3-7}циклоалкил;

И имидазолильная, триазолильная, пиразолильная и тетразолильная группы могут быть дополнительно независимо замещены $-CH_2-C_{4-7}$ циклоалкилом, $-CH_2$-оксепаном или $-CH_2-C_{5-7}$; и

X представляет собой CH;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 1, где

B представляет собой триазолопиридинил, который может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые представляют собой $-C_{1-3}$алкил;

D представляет собой -C(O)OH;

R_1 независимо представляет собой водород или C_{1-3}алкил;

R_2 представляет собой метил или хлор;

Линкер представляет собой $-CH_2-$;

A представляет собой тетрагидробензоксазепинил, который может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые представляют собой $-C_{1-3}$алкил; и

X представляет собой CH;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 1, где

B представляет собой $-(CH_2)_2$ триазолил, который может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые представляют собой $-C_{1-3}$алкил;

D представляет собой -C(O)OH;

R_1 независимо представляет собой водород или метил;

R_2 представляет собой метил или галоген;

Линкер представляет собой $-CH_2-$;

A представляет собой тетрагидробензоксазепинил или имидазолил;

Каждый из которых может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые представляют собой $-C_{1-3}$ алкил;

И имидазолил может быть дополнительно замещен $-CH_2-C_{4-7}$ циклоалкилом; и

X представляет собой CH;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 1, где

B представляет собой бензотриазолил, который может быть незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-3}$алкила и галогена;

D представляет собой -C(O)OH;

R_1 независимо представляет собой водород или C_{1-3}алкил;

R_2 представляет собой метил или хлор;

Линкер представляет собой $-CH_2-$;

A представляет собой тетрагидробензоксазепинил, имидазолил или пиперидинил;

Все из которых могут быть незамещенными или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-3}$алкила, галогена и OH;

И пиперидинил может быть дополнительно замещен пиразолилом

и $-CH_2$пиразолилом;

И имидазолил может быть дополнительно необязательно замещен $-CH_2-C_{4-7}$ циклоалкилом, $-CH_2-C_{5-7}$гетероциклоалкилом, каждый из которых, включая $-CH_2-$, может быть дополнительно замещен 1 или 2 из $-C_{1-3}$ алкила; и

X представляет собой CH;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение, которое представляет собой:

3-(3-((2,3-Дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

Этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропаноат, соль трифторуксусной кислоты;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пентановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

(3S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-метокси-4-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

Аммоний 3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат;

Аммоний 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-(5-изопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат;

Аммоний 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-изопропил-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат;

Аммоний 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат;

Аммоний 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат;

Аммоний 3-(3-((7-циано-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат;

Аммоний 3-(3-(((2-бромбензил)(метил)амино)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат;

Аммоний 3-(3-(((4-бромбензил)(метил)амино)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат

Аммоний 3-(3-(((3-бромбензил)(метил)амино)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-метил-2-(п-толил)морфолино)метил)фенил)пропаноат, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1-этил-3,4-дигидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((циклопропил(4-метоксибензил)амино)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((3-(4-метоксифенил)морфолино)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

(S)-3-(3-(((R)-8-Хлор-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

(S)-Метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((9-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-(3-((6,7-Дигидро-5H-имидазо[1,5-a][1,4]диазепин-8(9H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат, натриевую соль;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль

трифторуксусной кислоты;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-6-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-7-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-8-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

(2R,3S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

(2S,3R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановую кислоту;

(2R,3R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановую кислоту;

(2S,3S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановую кислоту;

(2R,3S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановую кислоту;

(3R)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-7-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

(R)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((2,3-Дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты

3-(3-((2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3,7-Диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3,7-Диметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин-6-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

(S)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

(S)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

(R)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

(S)-3-(1-Этил-4-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-

((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль 0,5 муравьиной кислоты;

(S)-3-(3-((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

(S)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, гидрохлорид;

(S)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль 0,7 муравьиной кислоты;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, натриевую соль;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((8-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, натриевую соль;

(R)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль 1,5 муравьиной кислоты;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((8-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

(S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-

4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

(R)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, гидрохлорид;

(S)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат, натриевую соль;

(R)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат, натриевую соль;

(3R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

(S)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-пропил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-изопропил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-

(метоксиметил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-8-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

Аммоний 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат;

Аммоний 3-(3-(((R)-7-хлор-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-7-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

Аммоний 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-7-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат;

3-(3-((8-Бром-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-6-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-8-метокси-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной

кислоты;

Аммоний 3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-8-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-7-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

3-(3-((6-Хлор-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

3-(3-(((S)-8-бром-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((R)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-фтор-3-(((S)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

3-(1-Этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-

метил-3-(((S)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((S)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(4-Хлор-3-((2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

(3S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановую кислоту;

Аммоний (2S,3R)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноат;

(3R)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановую кислоту;

Аммоний 3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат;

3-(3-((4,5-Дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

Аммоний 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4,4-диметил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4-этил-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((4-этил-8-фтор-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,8-триметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

(S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

(R)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1-этил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

(2R)-4-(5-(1-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-(1H-тетразол-5-ил)этил)-2-метилбензил)-2-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, литиевую соль;

3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(2,4-дифторфенил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановую кислоту;

(S)-3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат, натриевую соль;

(S)-3-(3-((2-(Азепан-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-

диметилпропаноат, натриевую соль;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат, натриевую соль;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропаноат, натриевую соль;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропаноат, натриевую соль;

(R)-3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат, натриевую соль;

3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

3-(3-((1-(Циклогексилметил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановую кислоту;

3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановую кислоту;

3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилциклогексил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

Аммоний 3-(3-((2-(1-циклогексилэтил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат;

3-(3-((1-(Циклогексилметил)-1H-тетразол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, гидрохлоридную соль;

3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пентановую кислоту;

3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенил)пропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановую кислоту;

3-(3-((4-(Циклогексилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

3-(3-((3-(Циклогексилметил)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

3-(3-((2-((1,4-Оксазепан-4-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((2-(Азепан-1-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(морфолинометил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3-((2-(Циклогексилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(((R)-2-метилморфолино)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-

3-(4-метил-3-((2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((2-(Азепан-1-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((2-(Циклопентилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

3-(3-((2-((4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

(S)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановую кислоту;

3-(3-((2-(Азепан-1-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль 0,3 муравьиной кислоты;

(3R)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-(пирролидин-1-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты

3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3-((2-(циклогексилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3-((2-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3-((2-(8-Азабицикло[3.2.1]октан-8-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-(3-((3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту (изомер 1);

(3R)-3-(3-((3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту (изомер 2);

(3S)-3-(3-((3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту (изомер 1);

3-(3-((3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-хлорфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(4-хлор-3-((3-гидроксипиперидин-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

3-(3-((3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-хлорфенил)-3-(7-метокси-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(3-((6,7-Дигидро-5H-имидазо[1,5-a][1,4]диазепин-8(9H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту, натриевую соль;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль 0,5 муравьиной кислоты;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((7-метокси-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((8-метокси-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((8-метокси-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль 0,5 муравьиной кислоты;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту, соль 0,5 муравьиной кислоты;

rel-(R)-3-(3-((7-Циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

rel-(S)-3-(3-((7-Циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

rel-(R)-3-(3-((8-Циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

rel-(S)-3-(3-((8-Циано-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,7-триметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,7-триметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-

((9-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((9-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,8-триметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((2,2,8-триметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту;

rel-(R)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

rel-(S)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

(S)-3-(3-(((S)-3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

(S)-3-(3-(((R)-3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((3-(фенилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пропановую кислоту;

3-(3-((3-(Циклогексилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-N-(метилсульфонил)пропанамид;

(S)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-

метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

(R)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановую кислоту;

(2R,3S)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановую кислоту;

(2R,3S)-3-(1-Этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-9-фтор-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановую кислоту;

(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановую кислоту, натриевую соль;

(2R,3S)-3-(4-Хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановую кислоту;

(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановую кислоту;

(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

(2S,3R)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропаноат, натриевую соль;

(2S,3R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановую кислоту, соль 0,1

муравьиной кислоты;

(2S,3R)-3-(3-(((R)-2-Этил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановую кислоту;

(2S,3R)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановую кислоту, соль 2 трифторуксусной кислоты;

(2S,3R)-3-(1-Этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановую кислоту;

(2R,3S)-3-(4-хлор-1-этил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановую кислоту;

(2R,3S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановую кислоту, соль 0,2 муравьиной кислоты;

(R)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, 0,5этанол;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-N-(метилсульфонил)пропанамид, соль трифторуксусной кислоты;

rel-(R)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота [энантиомер A (первый элюируемый из СКФХ)];

rel-(R)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

(2R,3S)-3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метилпропановую кислоту, соль 2 трифторуксусной кислоты;

(2R,3S)-3-(7-Хлор-1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановую кислоту;

(2R,3S)-3-(1-Этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-((2-(пиперидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановую кислоту;

1-((1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)метил)циклопропанкарбоновую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль муравьиной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(5-((2-(Циклогептилметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

(3S)-3-(3-((3-((1H-Пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановую кислоту;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановую кислоту;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-

ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, трифторацетат;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту, трифторацетат;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановую кислоту, соль 3,2 трифторуксусной кислоты;

3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентановую кислоту;

(S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-6-фтор-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентановую кислоту;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановую кислоту, соль 0,20 муравьиной кислоты;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

5-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпентановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентановую кислоту, соль трифторуксусной кислоты;

3-(3-((2,2-Диметил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-5-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпентановую кислоту;

Бензил 3-(4-хлор-3-((2-(циклогептилметил)-1H-имидазол-1-

ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентаноат;

3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2-диметилпентановую кислоту;

3-(4-Хлор-3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пентановую кислоту;

5-(1-Этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пентановую кислоту;

3-(4-Хлор-3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)фенил)-5-(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пентановую кислоту;

5-(1-Этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-N-(метилсульфонил)пентанамид;

(S)-3-(3-((2-(Циклогептилметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

(S)-3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

(R)-3-(4-Хлор-3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

(S)-3-(1-Этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

(3S)-3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2-этил-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

rel-(S)-3-(3-((1-(циклогептилметил)-1Н-1,2,3-триазол-5-

ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

rel-(R)-3-(3-((1-(циклогептилметил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-(3-((3Н-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклопропан]-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

3-(3-((3Н-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,1'-циклобутан]-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((2-(оксепан-4-илметил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)пропановую кислоту;

3-(3-((7-Циклопропил-2-этил-1,4-оксазепан-4-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1,4-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-(3-((2-((4-Этилпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пентановую кислоту;

3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-5-(1-пропил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пентановую кислоту;

5-(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановую кислоту;

5-(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-((2-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановую кислоту;

5-(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановую кислоту;

5-(1-Этил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпентановую кислоту;

3-(1,4-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-

2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат;

(S)-((Дифеноксифосфорил)окси)метил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат;

3-((S)-3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноил)тиазолидин-2-он, соль трифторуксусной кислоты;

3-(1,4-Диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат;

(S)-этил 3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропионат;

(S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

(S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-фторфенил)пропановую кислоту;

rel-(R)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-фторфенил)-пропановую кислоту (изомер 1);

rel-(R)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-фторфенил)-пропановую кислоту (изомер 1);

rel-(R)-3-(4-хлор-3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту (изомер 1);

(S)-3-(4-хлор-3-(((R)-2-этил-2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)фенил)-3-(1,4-диметил-1H-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановую кислоту; и

(S)-3-(1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((2,2-диметил-2,3-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановую кислоту;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп. 1-8 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

10. Способ лечения респираторных и нереспираторных расстройств, включающих COPD, астму, фиброз, хроническую астму, острую астму, легочное заболевание вследствие воздействия окружающей среды, острую легочную инфекцию, хроническую легочную инфекцию, дефицит α1 антитрипсина, кистозный фиброз, аутоиммунные заболевания, диабетическую нефропатию, хроническое почечное заболевание, сепсис-индуцированное острое почечное поражение, острое почечное поражение (AKI), заболевание или нарушение функции почек, наблюдаемое при трансплантации почки, легочную артериальную гипертензию, атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, репарацию миокарда, ремоделирование сердца, сердечные аритмии, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, диабетическую кардиомиопатию, болезнь Паркинсона (PD), болезнь Альцгеймера (AD), наследственную атаксию Фридрейха (FA), амиотрофический боковой склероз (ALS), рассеянный склероз (MS), воспалительное заболевание кишечника, рак толстой кишки, неоваскулярную (сухую) AMD и неоваскулярную (влажную) AMD, поражение глаз, эндотелиальную корнеальную дистрофию Фукса (FECD), увеит или другие воспалительные состояния глаз, неалкогольный стеатогепатит (NASH), токсин-индуцированное заболевание печени (например, ацетаминофен-индуцированное заболевание печени), вирусный гепатит, цирроз, псориаз, дерматит/местные эффекты облучения, иммуносупрессию в результате облучения, преэклампсию и высотную болезнь, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, соединения по любому из

пп. 1-9.

11. Способ по п. 10, где соединение вводят перорально.

12. Способ по п. 10, где соединение вводят внутривенно.

13. Способ по п. 10, где соединение вводят путем ингаляции.

14. Способ по п. 10, где заболевание представляет собой COPD.

15. Способ по п. 10, где заболевание представляет собой сердечную недостаточность.

16. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-9 для получения лекарственного средства для лечения респираторных и нереспираторных расстройств, включающих COPD, астму, фиброз, хроническую астму, острую астму, легочное заболевание вследствие воздействия окружающей среды, острую легочную инфекцию, хроническую легочную инфекцию, дефицит α1 антитрипсина, кистозный фиброз, аутоиммунные заболевания, диабетическую нефропатию, хроническое почечное заболевание, сепсис-индуцированное острое почечное поражение, острое почечное поражение (AKI), заболевание или нарушение функции почек, наблюдаемое при трансплантации почки, легочную артериальную гипертензию, атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, репарацию миокарда, ремоделирование сердца, сердечные аритмии, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, диабетическую кардиомиопатию, болезнь Паркинсона (PD), болезнь Альцгеймера (AD), наследственную атаксию Фридрейха (FA), амиотрофический боковой склероз (ALS), рассеянный склероз (MS), воспалительное заболевание кишечника, рак толстой кишки, неоваскулярную (сухую) AMD и неоваскулярную (влажную) AMD, поражение глаз, эндотелиальную корнеальную дистрофию Фукса (FECD), увеит или другие воспалительные состояния глаз, неалкогольный стеатогепатит (NASH), токсин-индуцированное заболевание печени (например, ацетаминофен-индуцированное заболевание печени), вирусный гепатит, цирроз, псориаз,

дерматит/местные эффекты облучения, иммуносупрессию в результате облучения, преэклампсию и высотную болезнь.

17. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-9 для получения лекарственного средства для лечения COPD.

18. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-9 для получения лекарственного средства для лечения сердечной недостаточности.

19. Соединение по любому из пп. 1-9 для применения в терапии.