

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035256

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.05.21

(21) Номер заявки

201690246

(22) Дата подачи заявки

2014.07.16

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ АУТОТАКСИНОВ, СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОАРИЛ-БЕНЗИЛ-АМИДНОЕ ЯДРО

(31) 13177061.2

(32) 2013.07.18

(33) EP

(43) 2016.06.30

(86) PCT/IB2014/063143

(87) WO 2015/008230 2015.01.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

НОВАРТИС АГ (CH)

(56) WO-A1-2009046804

WO-A1-2004009588

WO-A1-2004009533

WO-A1-2004063169

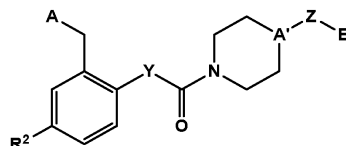
(72) Изобретатель:

Битти Дэвид, Беттиг Урс, Легран
Даррен Марк, Листер Эндрю Стюарт,
Маккенна Джеффри, Пирс Дэвид
Уильям, Сэндхэм Дэвид Эндрю,
Стюарт Оливер Росс, Томсон
Кристофер (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к новым соединениям формулы Ia



Ia,

в которой R², A, Y, A', Z и E являются такими, как описано в формуле изобретения. Изобретение также относится к содержащим их фармацевтическим композициям и лекарственным средствам и к их применению при заболеваниях и расстройствах, опосредованных аутотоксином.

B1

035256

035256

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые являются ингибиторами аутоактинов, способам их получения, содержащим их фармацевтическим композициям и лекарствам и к их применению при заболеваниях и расстройствах, опосредованных аутоактином.

Уровень техники

Аутоактин (АТХ), также известный как эктонуклеотидная пирофосфатаза/фосфодиэстераза (ENPP2), является секретлируемым эктоферментом, обладающим лизофосфолипазной D активностью (Umez-Goto et al., 2002), и он отвечает за продукцию биоактивного липидного медиатора, лизофосфатидной кислоты (LPA) путем гидролиза лизофосфатидилхолина (LPC) (Tokumura et al., 2002). LPA принимает активное участие в патогенезе ряда физико-патологических заболеваний, включая злокачественное новообразование (Liu et al., 2009; Mills & Moolenaar, 2003), невропатическую боль (Inoue et al., 2004) и фиброз (Tager et al., 2008). После продукции LPA липид связывается со специфичными G-белок-связанными рецепторами, для которых известно семь изоформ (Noguchi et al., 2009). Связывание LPA активирует несколько сигнальных путей (Mills & Moolenaar, 2003), включая миграцию клеток (van Dijk et al., 1998), пролиферацию и выживание (Brindley, 2004). Другие клеточные ответы включают сокращение гладкой мускулатуры, апоптоз и агрегацию тромбоцитов (Tigyi & Parrill, 2003).

АТХ первоначально был идентифицирован как фактор, стимулирующий клеточную подвижность после выделения из клеток меланомы человека A2058 (Stracke et al., 1992). Последующая работа с ферментом была нацелена на его роль, обусловленную aberrантной экспрессией при многих типах злокачественных новообразований, включая рак груди и рак почек (Stassar et al., 2001), лимфому Ходжкина (Baumforth et al., 2005), фолликулярную лимфому (Masuda et al., 2008), а также фиброз легких и почек (Noma et al., 2004). Спустя десять лет после его обнаружения АТХ был охарактеризован как секретлируемая лизофосфолипаза (lysoPLD) (Tokumura et al., 2002; Gesta et al., 2002). Однако затем на мышах с нокаутом гена АТХ было показано, что ось передачи сигналов АТХ-LPA играет важную роль в процессе эмбрионального развития сердечно-сосудистой и нервной системы (Tanaka et al., 2006; van Meeteren et al., 2006), приводя к ранней эмбриональной смертности (Bachner et al., 1999).

АТХ относится к семейству белков, называемых нуклеотид пирофосфатаза/фосфодиэстераза (NPP), закодированных геном ENPP. Семейство состоит из семи структурно связанных ферментов (ENPP 1-7), обнаруженных у позвоночных, и которым были даны номера согласно их обнаружению. Они изначально были определены по их способности к гидролизу пирофосфатных или фосфодиэфирных связей различных нуклеотидов и производных нуклеотидов (Stefan et al., 1999; Goding et al., 1998; Gijsbers et al., 2001), хотя ENPP2 и фосфатные сложные эфиры холина (ENPP6 & 7) обладают специфической активностью других внеклеточных нуклеотидных молекул. ENPP2 (АТХ) является уникальным в семействе, так как только он представляет собой секретлируемый белок, в то время как другие члены ENPP являются трансмембранными белками (Stefan et al., 2005).

Следовательно, существует потребность в сильных ингибиторах АТХ.

WO 2004/009588 (Pfizer) относится к бициклическим пиперидиновым соединениям для применения в качестве антагонистов CCR1.

WO 2006/066948 (Schering) относится к пиперидиновым производным для применения в качестве антагонистов CCR1.

WO 2005/079769 (Schering) относится к пиперазиновым для применения в качестве антагонистов CCR1.

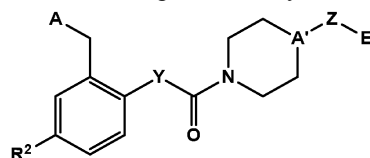
WO 2004/037796 (Novartis) относится к 1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-фенилпропеноновым производным для применения в качестве антагонистов CCR1.

WO 1998/56771 (Schering) относится к N-бензилпиперазиновым производным для применения в качестве антагонистов хемокинов.

Сущность изобретения

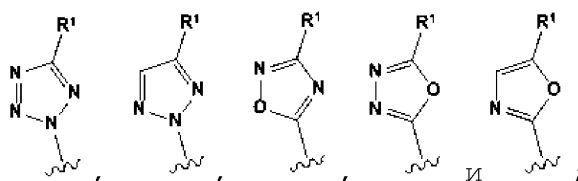
Вариант осуществления изобретения 8.

Соединение или соль в соответствии с вариантом осуществления изобретения 1 формулы (Ia)



(Ia),

или его фармацевтически приемлемая соль, где
А выбран из группы, включающей



R^1 выбран из группы, включающей H и C_{1-4} алкил;

R^2 представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$ или CN;

Y выбран из группы, включающей $-CH=CH-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$;

A' представляет собой CR^6 ;

R^6 выбран из H и OH;

Z представляет собой $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$;

R^{7a} и R^{7b} независимо выбраны из H и OH;

m выбран из группы, включающей 0, 1 и 2;

E выбран из группы, включающей:

(i) 5- или 6-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, представленной X;

(ii) фенил, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, представленной X;

(iii) 9-10-членную конденсированную бициклическую кольцевую систему, которая является незамещенной или замещена от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, представленной X;

(iv) 5- или 6-членный гетероцикл, где гетероцикл является незамещенным или замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, представленной X;

X независимо выбран из группы, включающей C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ - C_{3-6} циклоалкил, галоген, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -фенил, оксо, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ и $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xc}$;

R^{Xa} и R^{Xb} независимо выбраны из группы, включающей H, OH, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси;

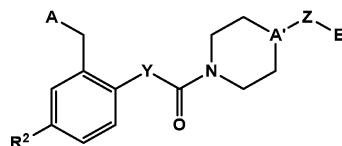
R^{Xc} , R^{Xd} и R^{Xe} независимо выбраны из группы, включающей H, C_{1-4} алкил, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -5- или 6-членный гетероарил; или

R^{Xd} и R^{Xc} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл;

q и $q1$ выбраны из группы, включающей 0 и 1.

Вариант осуществления изобретения 11.

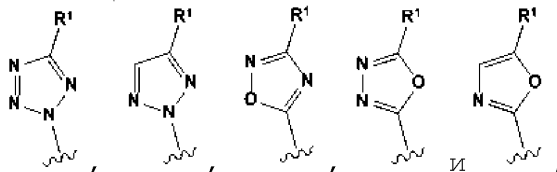
Соединение или соль в соответствии с вариантом осуществления изобретения 1 формулы (Ia)



(Ia),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A выбран из группы, включающей



R^1 выбран из группы, включающей H и C_{1-4} алкил;

R^2 представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$ или CN;

Y выбран из группы, включающей $-CH=CH-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$;

A' представляет собой CR^6 ;

R^6 выбран из H и OH;

Z представляет собой $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$;

R^{7a} и R^{7b} независимо выбраны из H и OH;

m выбран из группы, включающей 0, 1 и 2;

E выбран из группы, включающей: (i) оксадиазолил; (ii) пиразолил; (iii) оксазолил; (iv) изоксазолил; (v) пиридинил; (vi) тиазолил; (vii) триазолил; (viii) пиримидинил; (ix) тетразолил; (x) пиразинил и (xi) фуранил;

где каждое кольцо является незамещенным или замещено от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, представленной X;

X независимо выбран из группы, включающей C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкил, -(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C₃₋₆циклоалкил, галоген, -(CR^{Xa}R^{Xb})_q-фенил, оксо, -(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}, -(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc} и -(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe};

R^{Xa} и R^{Xb} независимо выбраны из группы, включающей H, OH, C₁₋₄алкил и C₁₋₄алкокси;

R^{Xc}, R^{Xd} и R^{Xe} независимо выбраны из группы, включающей H, C₁₋₄алкил и -(CR^{Xa}R^{Xb})_q-5- или 6-членный гетероарил; или

R^{Xd} и R^{Xe} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл;

q и q1 выбраны из группы, включающей 0 и 1.

Вариант осуществления изобретения 24.

Соединение в соответствии с вариантом осуществления изобретения 1, выбранное из группы, включающей

(E)-1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил проп-2-ен-1-он;

(E)-1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметокси)фенил проп-2-ен-1-он;

(E)-1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-1Н-тетразол-1-ил)пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-гидрокси-4-(4-(морфолин-4-карбонил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;

(E)-1-(1-(3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-N,N-диметил-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-гидрокси-4-(4-(пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-гидрокси-4-(4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-

(4-(2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)фенил-1-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил-1-(4-(5-метилоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил-1-(4-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил-1-(4-(3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил-1-(4-(2-метилоксазол-4-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил-1-(4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил-1-(4-(5-метилоксазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-этил 1-(1-(3-(4-хлор-2-(5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат;

(E)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил-1-(4-(2-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-(1-(3-(4-хлор-2-(5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота;

1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2-(5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)феноксид)этанон;

(E)-1-(4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-(5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он;

1-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-

((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) -4- (трифторметил) фенил) пропан-1-он;

(Е) -3- (4-фтор-2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) фенил) -1- (4- ((5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) метил) пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;

(Е) -3- (4-хлор-2- ((5-метилоксазол-2-ил) метил) фенил) -1- (4- ((5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) метил) пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;

4-хлор-2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) бензил 4- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) пиперидин-1-карбоксилат;

4-хлор-2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) бензил 4- (5-метилоксазол-2-ил) пиперидин-1-карбоксилат;

(Е) -1- (4- ((1Н-пиразол-1-ил) метил) пиперидин-1-ил) -3- (4-хлор-2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) фенил) проп-2-ен-1-он;

(Е) -3- (4- (дифторметил) -2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) фенил) -1- (4- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;

(Е) -1- (4- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) пиперидин-1-ил) -3- (2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) -4- (трифторметокси) фенил) проп-2-ен-1-он;

(Е) -3- (4- (дифторметил) -2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) фенил) -1- (4- (5-метил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил) пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;

(Е) -1- (4- ((5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) метил) пиперидин-1-ил) -3- (2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) -4- (трифторметокси) фенил) проп-2-ен-1-он;

(Е) -1- (4- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) пиперидин-1-ил) -3- (2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) -4- (трифторметил) фенил) проп-2-ен-1-он;

(Е) -3- (4- (дифторметокси) -2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) фенил) -1- (4- ((5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) метил) пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;

(Е) -3- (4- (дифторметил) -2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) фенил) -1- (4- ((5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) метил) пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;

(Е) -1- (4- ((3-метил-1, 2, 4-оксадиазол-5-ил) метил) пиперидин-1-

ил) -3- (2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) -4-
(трифторметил) фенил) проп-2-ен-1-он;
(Е) -3- (4-хлор-2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) фенил) -1-
(4- (гидрокси (4-метилтиазол-2-ил) метил) пиперидин-1-ил) проп-2-ен-
1-он;
(Е) -3- (4-хлор-2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) фенил) -1-
(4- ((4-хлорфенил) (гидрокси) метил) пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;
(Е) -1- (4- ((5-метил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил) метил) пиперидин-1-
ил) -3- (2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) -4-
(трифторметил) фенил) проп-2-ен-1-он;
(Е) -1- (4- ((5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) метил) пиперидин-1-
ил) -3- (4-метил-2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) фенил) проп-2-
ен-1-он;
(Е) -3- (2- ((2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) метил) -4-хлорфенил) -1- (4-
((5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) метил) пиперидин-1-ил) проп-2-ен-
1-он;
(Е) -3- (2- ((2Н-тетразол-2-ил) метил) -4-хлорфенил) -1- (4- ((5-
метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) метил) пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;
(Е) -3- (4-хлор-2- ((4-метил-2Н-1, 2, 3-триазол-2-
ил) метил) фенил) -1- (4- ((5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-
ил) метил) пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он;
(Е) -1- (4- ((5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) метил) пиперидин-1-
ил) -3- (2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) -4-
(трифторметил) фенил) проп-2-ен-1-он;
(Е) -4- (3- (4- ((5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-
ил) метил) пиперидин-1-ил) -3-оксопроп-1-енил) -3- ((5-метил-2Н-
тетразол-2-ил) метил) бензонитрил;
(Е) -3- (4-метокси-2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) фенил) -
1- (4- ((5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) метил) пиперидин-1-ил) проп-
2-ен-1-он;
(Е) -1- (4- (5-циклопропил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) пиперидин-1-
ил) -3- (2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) -4-
(трифторметил) фенил) проп-2-ен-1-он;
(Е) -1- (4- (5-этил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) пиперидин-1-ил) -3-
(2- ((5-метил-2Н-тетразол-2-ил) метил) -4- (трифторметил) фенил) проп-
2-ен-1-он;

(Е)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(Е)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(Е)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(Е)-1-(4-(5-циклобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он;

(Е)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(Е)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(Е)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(Е)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-(пиперидин-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(Е)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(Е)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-(морфолинометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(Е)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-(морфолинометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(Е)-3-(4-хлор-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Определения.

"Гало" или "галоген", как он используется в настоящем документе, может представлять собой фтор, хлор, бром или йод.

"С₁₋₄алкил", как он используется в настоящем документе, обозначает прямой или разветвленный алкил, содержащий 1-4 атома углерода. Если указано разное число атомов углерода, такое как С₆ или С₃, тогда обозначение должно быть изменено соответственно, таким образом, "С_{1-С₄}алкил" будет представлять метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

"С₁₋₄галогеналкил", как он используется в настоящем документе, обозначает прямой или разветвленный алкил, содержащий 1-4 атома углерода, по меньшей мере с одним атомом водорода, замененным на галоген. Если указано разное число атомов углерода, такое как С₆ или С₃, тогда обозначение должно быть изменено соответственно, таким образом, "С_{1-С₄}галогеналкил" будет представлять метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, которые содержат по меньшей мере один

атом водорода, замененный на галоген, так, когда галоген представляет собой фтор, CF_3CF_2 -, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ -, $\text{CH}_3\text{-CF}_2$ -, CF_3CF_2 -, CF_3 -, CF_2H -, $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CHCF}_3$ или $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2$ -.

"С₁₋₄алкокси", как он используется в настоящем документе, относится к -О-С₁₋₄алкильной группе, где С₁₋₄алкил имеет значения, определенные в настоящем документе. Примеры таких групп включают метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентокси или гексокси и т.п. Что касается алкила, если не указана конкретная структура, термины пропокси, бутокси и т.д. включают все прямые и разветвленные виды цепей, содержащих соответствующее число атомов углерода, например пропокси включает н-пропокси и изопропокси.

"С₁₋₄галогеналкокси", как он используется в настоящем документе, относится к -О-С₁₋₄алкильной группе, где С₁₋₄алкил имеет значения, определенные в настоящем документе, и замещенной одной или несколькими группами галогена, например -О-СF₃.

"С₁₋₄алкокси-С₁₋₄алкил", как он используется в настоящем документе, относится к -С₁₋₃алкил-О-С₁₋₃алкильной группе, где С₁₋₃алкил имеет значения, определенные в настоящем документе. Примеры таких групп включают метоксиэтил, метоксипропил, этоксипропил.

"ГидроксилС₁₋₄алкил", как он используется в настоящем документе, означает прямоцепочечный или разветвленный алкил, содержащий 1-4 атома углерода, по меньшей мере с одним атомом водорода, замененным на гидроксигруппу. Если указано разное число атомов углерода, такое как С₆ или С₃, тогда обозначение должно быть изменено соответственно, таким образом, "С₁₋₄гидроксиалкил" будет представлять метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, которые содержат по меньшей мере один атом водорода, замененный на гидроксил.

"С₃₋₆циклоалкил", как он используется в настоящем документе, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу из от 3 до 6 атомов углерода. Примеры таких групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Если указано разное число атомов углерода, тогда обозначение должно быть изменено соответственно.

"С₃₋₆циклоалкенил", как он используется в настоящем документе, относится к частично насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу из от 3 до 6 атомов углерода. Примеры таких групп включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и циклогекса-1,4-диенил. Если указано разное число атомов углерода, тогда обозначение должно быть изменено соответственно.

"Оксо" относится к =О.

Термин "от 4- до 8-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо", как он используется в настоящем документе, относится к от 4- до 8-членному насыщенному или частично насыщенному кольцу, которое может содержать помимо атома азота, указанного в формуле (I), 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота или серы. Подходящие примеры таких колец включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил и азетидинил.

Термин "мостиковая от 4- до 8-членная азотсодержащая гетероциклическая кольцевая система", как он используется в настоящем документе, относится к "от 4- до 8-членному азотсодержащему гетероциклическому кольцу", как определено в настоящем документе, где два не соседних атома углерода (т.е. атома углерода, которые непосредственно не связаны друг с другом) "от 4- до 8-членного азотсодержащего гетероциклического кольца" соединены посредством насыщенной углеродной цепи $-(\text{CH}_2)_n$ -, где n обозначает 1, 2 или 3. В одном варианте осуществления изобретения n обозначает 1 или 2. В другом варианте осуществления изобретения n обозначает 1.

Термин "5- или 6-членный гетероарил" относится к 5- или 6-членной ароматической кольцевой системе, которая содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы. Примеры 5-членных гетероарильных колец в этом случае включают фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, изотиазолил, изоксазолил, тиофенил или пиразолил. Примеры 6-членных гетероарильных колец включают пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или триазинил.

Термин "5- или 6-членное гетероциклическое кольцо" относится к 5- или 6-членной насыщенной или частично ненасыщенной кольцевой системе, которая содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы. Подходящие примеры таких кольцевых систем включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, гомоморфолинил, тиоморфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидропиридинил, пирролинил или оксазолинил.

Термин "9-10-членная конденсированная бициклическая кольцевая система" относится к "5- или 6-членному гетероарилу" или "5- или 6-членному гетероциклическому кольцу", как определено в настоящем документе, где два соседних атома (т.е. атомы, соединенные непосредственно друг с другом) "5- или 6-членного гетероарила" или "5- или 6-членного гетероциклического кольца" вместе образуют второе кольцо, где второе кольцо содержит 0, 1 или 2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы.

Термины в отношении единственного числа, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), должны истолковываться таким образом, чтобы охватить как единственное, так и множественное число, если в данном документе не указано иное или явно не опровергается из контекста.

Как он используется в настоящем документе, термин "субъект" относится к животному. Обычно

животным является млекопитающее. Термин "субъект" относится также, например, к приматам (например, людям, мужчинам или женщинам), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъектом является примат. В еще других вариантах осуществления изобретения субъектом является человек.

Как он используется в настоящем документе, термин "ингибировать", "ингибирование" или "ингибирующий" относится к ослаблению или подавлению данного состояния, симптома, расстройства или заболевания или значительному снижению базовой активности биологической деятельности или процесса.

Как он используется в настоящем документе, термин "лечить", "лечащий" или "лечение" заболевания или расстройства в одном варианте осуществления изобретения относится к облегчению заболевания или расстройства (т.е. замедлению, или задержке, или снижению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления изобретения термин "лечить", "лечащий" или "лечение" относится к облегчению или ослаблению, по меньшей мере, одного физического параметра, включая такие, которые не могут быть различимы пациентом. В еще одном варианте осуществления изобретения "лечить", "лечащий" или "лечение" относится к модулированию заболевания или расстройства, либо физически (например, стабилизация заметного симптома), физиологически, (например, стабилизация физического параметра), или обоими способами. В еще одном варианте осуществления изобретения "лечить", "лечащий" или "лечение" относится к предотвращению, или задержке начала или развития, или прогрессирования заболевания или расстройства.

Как он используется в настоящем документе, субъект "нуждается в" лечении, если такому субъекту было бы польза биологическая, медицинская или по качеству жизни от такого лечения.

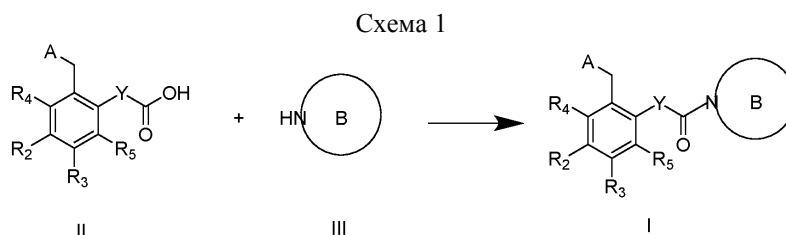
В настоящем документе описаны различные варианты осуществления изобретения. Будет понятно, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления изобретения, могут быть объединены с другими признаками, чтобы обеспечить дальнейшие варианты осуществления изобретения.

Термин "соединения по (настоящему) изобретению" или "соединение по (настоящему) изобретению" относится к соединению, как определено в любом одном из вариантов осуществления изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены путями, описываемыми следующими схемами или примерами.

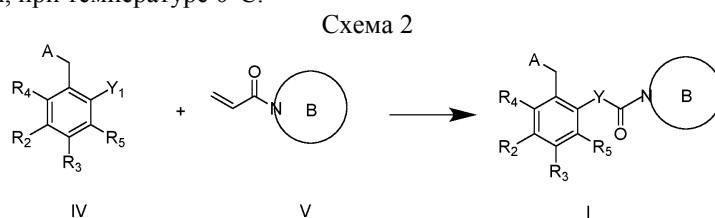
В следующих общих способах R4, R2, R3, R5, A, B, X и Y имеют значения, указанные выше в вариантах осуществления изобретения, или ограничены обозначениями в схемах. Если не указано иного, исходные продукты являются либо коммерчески доступными, либо получены известными способами.

Соединения формулы I могут быть получены исходя из соединений формулы II и III, как проиллюстрировано на схеме 1, путем использования подходящего реагента конденсации, такого как ТЗР или НАТУ, и органического основания, такого как триэтиламин, в подходящем органическом растворителе, таком как ДМФ, этилацетат или дихлорметан, при температуре от 25 до 50°C, предпочтительно при температуре 25°C.



Альтернативно, когда Y представляет собой CH=CH, соединения формулы I могут быть получены исходя из соединений формулы IV и V, как проиллюстрировано на схеме 2, где Y1 представляет собой группу галогена, предпочтительно бром. Для осуществления реакции конденсации необходимы соответствующие условия "реакции Хека", палладиевый катализатор и фосфиновый лиганд, такие как ацетат палладия II и три-о-толилфосфин, и подходящее органическое основание, такое как триэтиламин, в органическом растворителе, таком как ДМФ, при температуре от 60 до 120°C, предпочтительно при температуре 80°C. Специалистам в данной области будет понятно, что также подходящими могут быть другие комбинации катализатор/фосфин и растворители.

Соединения формулы V могут быть получены из соединений формулы III путем взаимодействия с акрилоилхлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, при температуре 0°C.

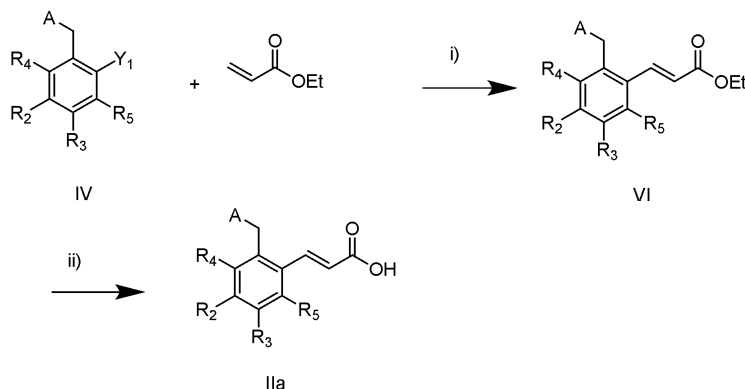


Когда Y представляет собой $\text{CH}=\text{CH}$, соединения формулы IIa могут быть получены исходя из соединений формулы IV, где Y1 представляет собой группу галогена, предпочтительно бром, как проиллюстрировано на схеме 3.

Стадия i). Соединения формулы VI могут быть получены исходя из соединений формулы IV с использованием условий конденсации "Хека" с этилакрилатом, таким как ацетат палладия II и три-о-толилфосфина, и подходящим органическим основанием, таким как триэтиламин, в органическом растворителе, таком как ДМФ, при температуре от 60 до 120°C, предпочтительно при температуре 80°C. Специалистам в данной области будет понятно, что также подходящими могут быть другие комбинации катализатор/фосфин и растворители.

Стадия ii). Соединения формулы IIa могут быть получены исходя из соединения формулы VI с использованием щелочного раствора, такого как раствор гидроксида натрия, в органическом растворителе, таком как этанол, при температуре от 0 до 50°C, предпочтительно при комнатной температуре.

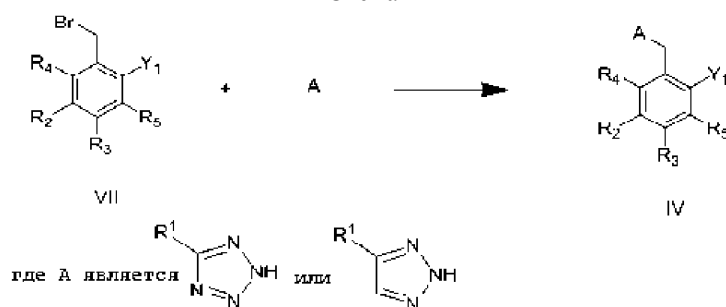
Схема 3



Соединения формулы II, где Y представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, могут быть получены исходя из соединения формулы IV аналогично схеме 3 путем замены этилакрилата на акролеин диэтилацеталь.

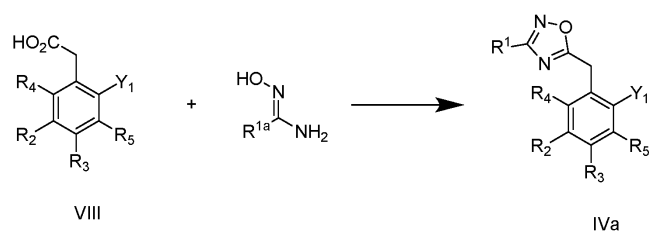
Когда A представляет собой связанный через азот тетразол или триазол, соединения формулы IV могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме 4, исходя из соединений формулы VII, где Y1 представляет собой галоген, предпочтительно бром, или сложноеэфирную группу, предпочтительно метиловый сложный эфир, путем реакции алкилирования с использованием подходящего основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как ДМФ, при температуре от -10 до 50°C, предпочтительно от 0°C до комнатной температуры. Гетероцикл A является либо коммерчески доступным, либо синтезирован известными способами.

Схема 4



Когда A представляет собой 1,2,4-оксадиазол, соединения формулы IV могут быть получены исходя из соединений формулы VIII, где Y1 представляет собой галоген, предпочтительно бром, и являются либо коммерчески доступными, либо синтезированы известными способами, как проиллюстрировано на схеме 5. Способ осуществляют, следуя реакции циклизации-конденсации с гидросиламидином, таким как гидросилацетамидин, и подходящим реагентом конденсации, таким как ТЗР или НАТУ, в присутствии основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ДМФ, при температуре от 100 до 180°C. R^{1a} представляет собой C₁₋₄алкил.

Схема 5

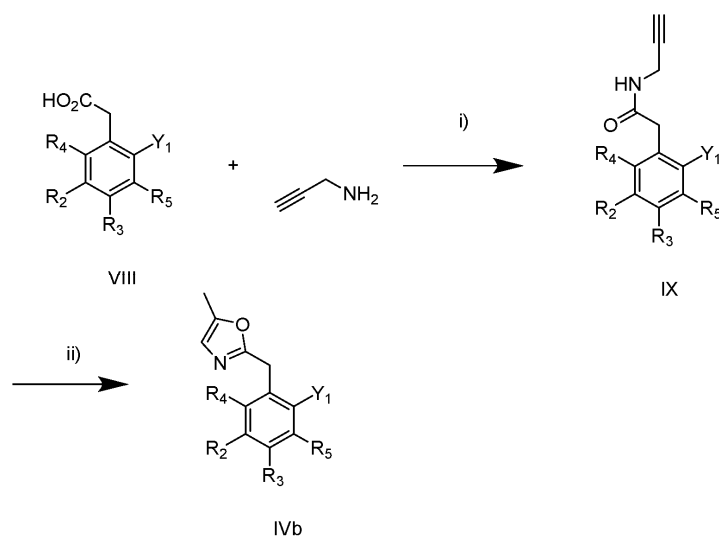


Когда А представляет собой оксазол, соединения формулы IV могут быть получены исходя из соединений формулы VIII, где Y₁ представляет собой галоген, предпочтительно бром, как проиллюстрировано на схеме 6.

Стадия i). Соединения формулы IX могут быть получены исходя из соединений формулы VIII путем реакции конденсации с проп-2-ин-1-амином с использованием подходящего реагента конденсации, такого как ТЗР или НАТУ, в присутствии органического основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ДМФ, этилацетат или DCM, при температуре от 0 до 50°C, предпочтительно при комнатной температуре.

Стадия ii). Соединения формулы IVb могут быть получены исходя из соединения формулы IX путем реакции циклизации-конденсации в среде сильной кислоты, такой как трифторметансульфоновая кислота, в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, при температуре от 50 до 120°C, предпочтительно при температуре 90°C. Специалистам в данной области будет понятно, что известны другие способы образования колец при синтезе оксазольных колец.

Схема 6

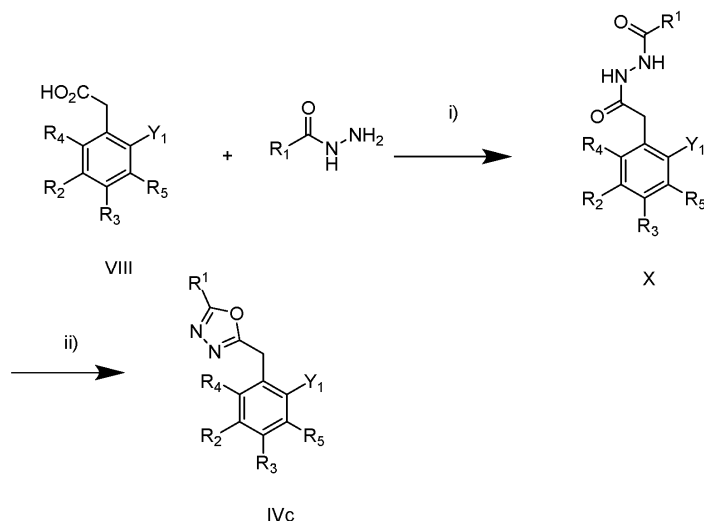


Альтернативно, когда А представляет собой 1,3,4-оксадиазол, соединения формулы IV могут быть получены исходя из соединений формулы VIII, где Y₁ представляет собой галоген, предпочтительно бром, как проиллюстрировано на схеме 7.

Стадия i). Соединения формулы X могут быть получены исходя из соединений формулы VIII путем реакции конденсации с ацилгидразидом, таким как ацетогидразид, с использованием подходящего реагента конденсации, такого как ТЗР или НАТУ, в присутствии органического основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ДМФ, этилацетат или DCM, при температуре от 0 до температуры 50°C, предпочтительно при комнатной температуре.

Стадия ii). Соединения формулы IVc могут быть получены исходя из соединения формулы X путем реакции циклизации-конденсации с подходящим реагентом, таким как реактив Бёрджесса или трифенилфосфин, с гексахлорэтаном и подходящим органическим основанием, таким как триэтиламин. Реакцию осуществляют в подходящем растворителе, таком как ТГФ или DCM, при температуре в диапазоне 25°C и температуре кипения растворителя, предпочтительно при температуре кипения растворителя.

Схема 7



Когда А представляет собой заместитель 1,2,4-оксадиазол, соединения формулы IV могут быть получены исходя из соединений формулы VII, где Y_1 представляет собой галоген, предпочтительно бром, как проиллюстрировано на схеме 8.

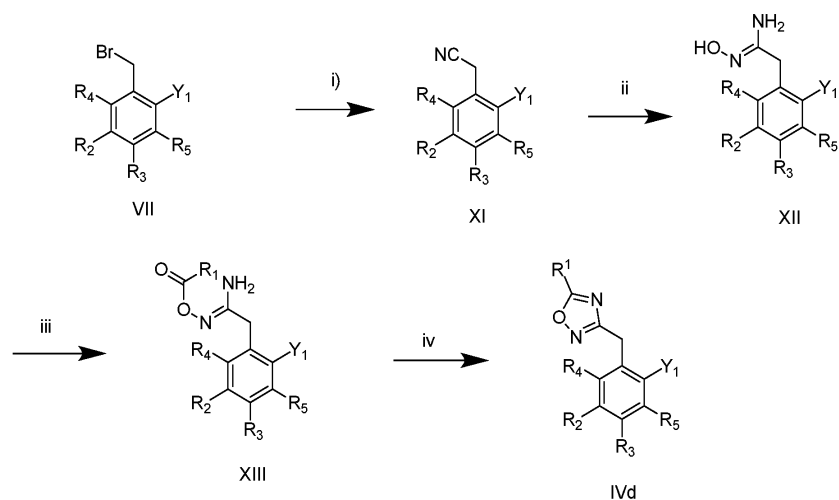
Стадия i). Соединения формулы XI могут быть получены исходя из соединений формулы VII путем реакции нуклеофильного замещения с цианидным реагентом, таким как цианид калия, в подходящем растворителе, таком как ТГФ или ДМФ, при температуре от 0 до 50°C, предпочтительно при комнатной температуре.

Стадия ii). Соединения формулы XII могут быть получены исходя из соединений формулы XI путем взаимодействия с гидросиламином в присутствии основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как этанол, при температуре от 80 до 120°C, предпочтительно 95°C.

Стадия iii). Соединения формулы XIII могут быть получены исходя из соединений формулы XII путем реакции ацилирования с подходящим ацетилирующим реагентом, таким как ацетилхлорид или карбоновая кислота, с подходящим реагентом конденсации, таким как ТЗР или НАТУ, в присутствии органического основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как DCM или ТГФ, при температуре от 0 до 50°C, предпочтительно при комнатной температуре. Ацилгалогенид или карбоновая кислота являются либо коммерчески доступными, либо синтезированы известными способами.

Стадия iv). Соединения формулы IVd могут быть получены исходя из соединений формулы XIII путем реакции циклизации-конденсации с использованием подходящего реагента, такого как гексахлорэтан, в кислотном растворителе, таком как уксусная кислота, при температуре от 80 до 120°C, предпочтительно при температуре 100°C.

Схема 8



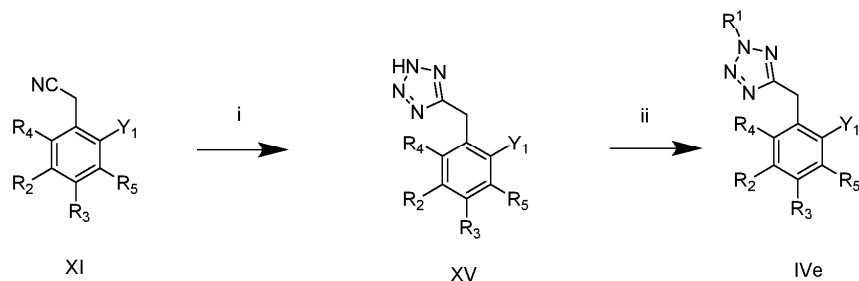
Когда А представляет собой связанный через углерод тетразол, соединения формулы IV могут быть получены исходя из соединений формулы XI, где Y_1 представляет собой галоген, предпочтительно бром, или сложноэфирную группу, предпочтительно метиловый сложный эфир, как проиллюстрировано на схеме 9.

Стадия i). Соединения формулы XV могут быть получены исходя из соединений формулы XI путем взаимодействия с азидом, таким как азид натрия, в подходящем растворителе, таком как толуол, при

температуре от 80 до 120°C, предпочтительно при температуре кипения с обратным холодильником.

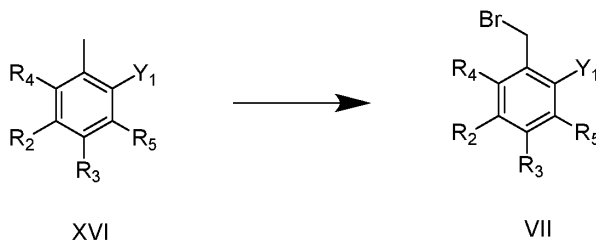
Стадия ii). Соединения формулы IVe могут быть получены исходя из соединений формулы XV путем алкилирования с подходящим алкилирующим агентом, таким как метил йодид, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ДМФ или MeCN, при температуре от 25 до 100°C, предпочтительно 80°C.

Схема 9



Соединения формулы VII могут быть получены исходя из соединений формулы XVI, которые являются либо коммерчески доступными, либо синтезированы известными способами, где Y₁ представляет собой галоген, предпочтительно бром, или сложноэфирную группу, предпочтительно метиловый сложный эфир, путем реакции бромирования, как проиллюстрировано на схеме 10, с использованием подходящего бромирующего агента, такого как N-бромсукцинимид, и инициатора радикальной реакции, такого как AIBN, в подходящем растворителе, таком как tBuOAc, при температуре от 80 до 120°C, предпочтительно при температуре 90°C.

Схема 10

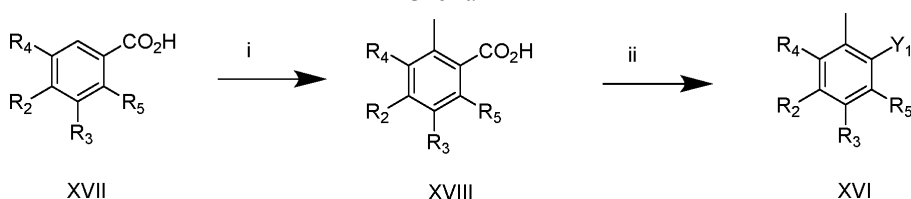


Когда Y₁ представляет собой сложный эфир, такой как метиловый сложный эфир, соединения формулы XVI могут быть получены исходя из соединений формулы XVII, как проиллюстрировано на схеме 11.

Стадия i). Соединения формулы XVIII могут быть получены исходя из соединений формулы XVII с использованием методов, описанных в литературе. G.P Lahm et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 4898-4906.

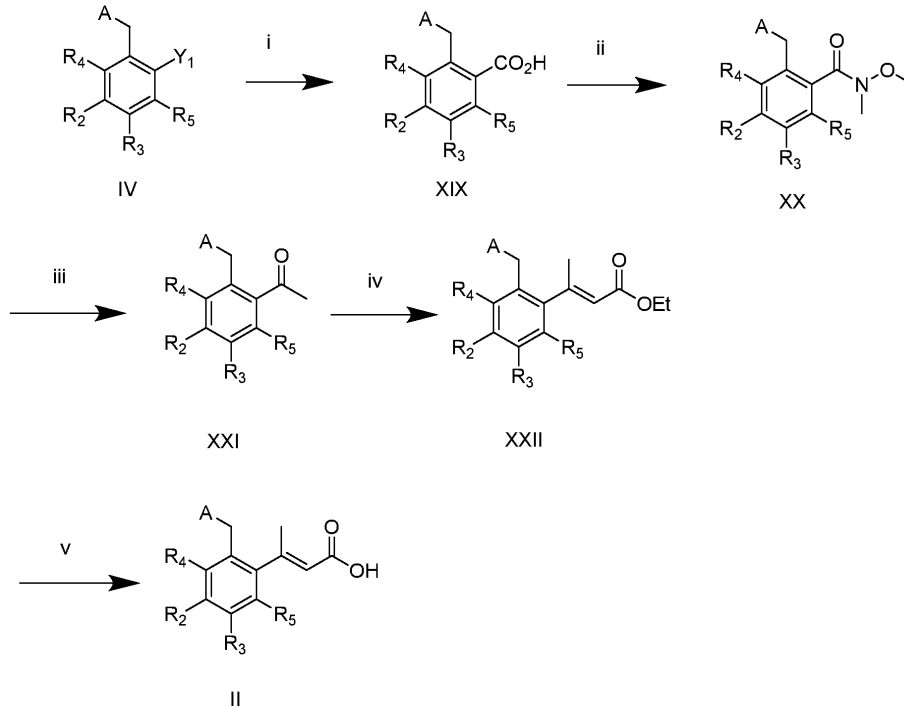
Стадия ii). Соединения формулы XVI могут быть получены исходя из соединений формулы XVIII путем реакции сложной этерификации в подходящем спиртовом растворителе, таком как метанол, в присутствии сильной кислоты, такой как серная кислота, при температуре кипения с обратным холодильником.

Схема 11



Когда Y₁ представляет собой CH₃CH=CH, соединения формулы II могут быть получены исходя из соединений формулы IV, где Y₁ представляет собой сложный эфир, такой как метиловый сложный эфир, как проиллюстрировано на схеме 12.

Схема 12



Стадия i). Соединения формулы XIX могут быть получены исходя из соединений формулы IV в стандартных условиях омыления, известных специалистам в данной области.

Стадия ii). Соединения формулы XX могут быть получены исходя из соединений формулы XIX путем реакции конденсации с N,O-диметилгидроксиламином, используя подходящий реагент конденсации, такой как НАТУ или ТЗР, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ДМФ или EtOAc, при температуре от 0 до 50°C, предпочтительно при комнатной температуре.

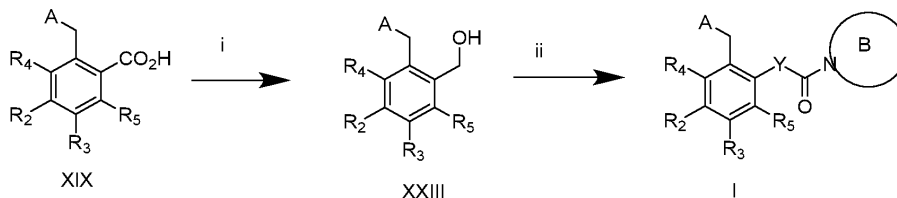
Стадия iii). Соединения формулы XXI могут быть получены исходя из соединений формулы XX путем реакции нуклеофильного замещения с подходящим реагентом Гриньяра, таким как метилмагний бромид, в подходящем растворителе, таком как ТГФ или диэтиловый эфир, при температуре от -78 до 0°C, предпочтительно при температуре -78°C.

Стадия iv). Соединения формулы XXII могут быть получены исходя из соединений формулы XXI путем взаимодействия с подходящим илидом, таким как триэтилфосфоноацетат и гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при температуре от 0 до 60°C.

Стадия v). Соединения формулы II могут быть получены исходя из соединений формулы XXII в стандартных условиях омыления, известных специалистам в данной области.

Когда Y представляет собой -CH₂-O-, соединения формулы I, могут быть получены исходя из соединений формулы IV, где Y₁ представляет собой сложный эфир, такой как метиловый сложный эфир, как проиллюстрировано на схеме 13.

Схема 13



Стадия i). Соединения формулы XXIII могут быть получены исходя из соединений формулы XIX путем восстановления группы карбоновой кислоты с использованием восстановителя, такого как комплекс боран-ТГФ, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при температуре от 25 до 50°C, предпочтительно при температуре 50°C.

Стадия ii). Соединения формулы I могут быть получены исходя из соединений формулы XXIII путем реакции конденсации с соединениями формулы III, используя фосгеновый эквивалент, такой как трифосген или карбонил диимидазол, предпочтительно, карбонил диимидазол, в подходящем растворителе, таком как ДМФ, при температуре от 0 до 25°C, предпочтительно 25°C.

Соединения формулы III являются либо коммерчески доступными, либо синтезированы известными способами или в соответствии со следующими схемами, где Р представляет собой защитную группу.

Стратегии введения и удаления защитных групп известны специалистам в данной области, примеры которых можно найти в публикации "Protective Groups in Organic Synthesis" Green et al. Если не указано иного, исходные продукты являются либо коммерчески доступными, либо синтезированы известными способами. На следующих схемах R^{Ba} и R^{Bb} независимо выбраны из H, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, и n имеет значения, определенные ранее в вариантах осуществления изобретения.

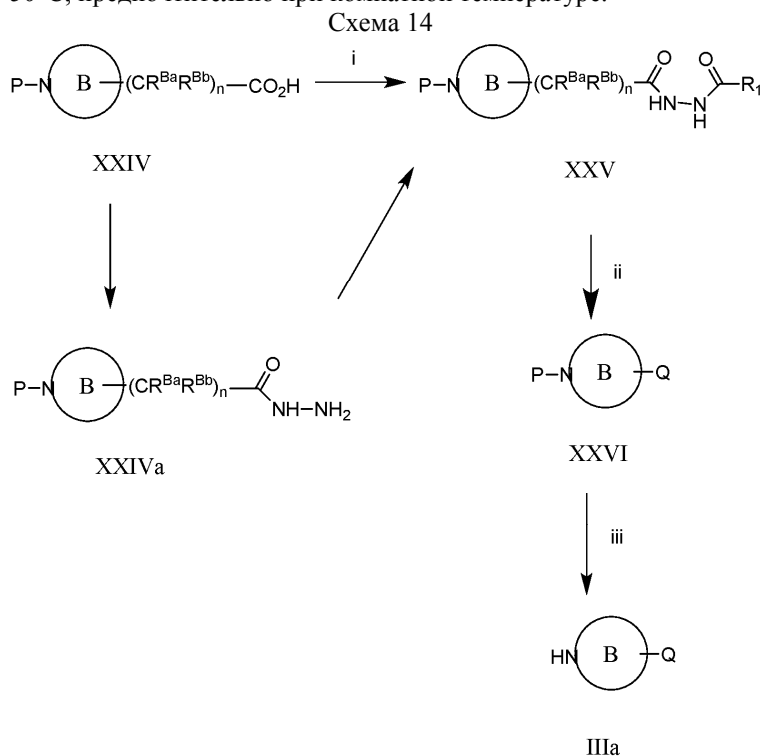
Соединения формулы III, где Q представляет собой $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n-1,3,4}$ -оксадиазол, могут быть получены исходя из соединений формулы XXIV путем последовательности связывание-циклизация-конденсация, как проиллюстрировано на схеме 14.

Стадия i). Соединения формулы XXV могут быть получены исходя из соединений формулы XXIV путем реакции конденсации с ацилгидразидом, таким как ацетогидразид, и конденсирующим агентом, таким как НАТУ или ТЗР, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ДМФ или EtOAc, при температуре от 0 до температуры 50°C, предпочтительно при комнатной температуре.

Стадия ii). Соединения формулы XXVI могут быть получены исходя из соединений формулы XXV путем стадии циклизация-конденсация с использованием подходящего активирующего агента, такого как реактив Бёрджесса или трифенилфосфин, с гексахлорэтаноом, и подходящим органическим основанием, таким как триэтиламин или диизопропилэтиламин. Реакцию осуществляют в подходящем растворителе, таком как ТГФ или DCM, при температуре в диапазоне между 25°C и температурой кипения растворителя, предпочтительно при температуре кипения растворителя.

Стадия iii). Соединения формулы IIIa могут быть получены исходя из соединений формулы XXVI путем стадии удаления защитных групп с использованием стандартных методов удаления защитных групп, известной специалистам в данной области. Например, если P представляет собой трет-бутоксикарбонатную группу, тогда подходящими удаляющими защитные группы реагентами являются сильные кислоты, такие как трифторуксусная кислота.

Альтернативно, соединения формулы XXIVa могут быть получены исходя из соединений формулы XXIV путем взаимодействия с защищенной формой гидразина, такой как трет-бутил гидразинкарбоксилат, с подходящим конденсирующим агентом, таким как ТЗР или НАТУ, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ДМФ или DCM, при температуре от 0 до 50°C, предпочтительно при комнатной температуре. Соединения формулы XXV могут быть получены исходя из соединений формулы XXIVa путем реакции конденсации с карбоновой кислотой, используя подходящий конденсирующий агент, такой как ТЗР или НАТУ, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ДМФ или DCM, при температуре от 0 до 50°C, предпочтительно при комнатной температуре.



Аналогично схеме 14 соединения формулы III, где Q представляет собой $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n-1,2,4}$ -оксадиазоловое кольцо, могут быть получены исходя из соединений формулы XXIV путем замены ацилгидразид на стадии i) на гидросиламидин, такой как гидросилацетамидин.

Также соединения формулы III могут быть получены исходя из соединений формулы XXIV путем

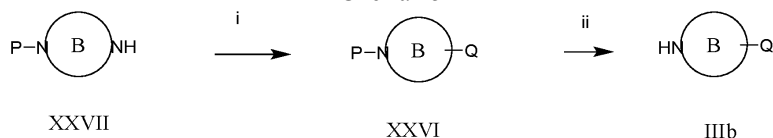
реакции конденсации с соответствующим первичным или вторичным амином. Подходящими конденсирующими агентами являются ТЗР или НАТУ в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ДМФ или этилацетат, при температуре от 25 до 50°C, предпочтительно при комнатной температуре.

Соединения формулы III могут быть получены исходя из соединений формулы XXVII методом восстановительного аминирования с использованием подходящих альдегидов или кетонов и восстановителя, такого как триацетоксиборгидрид натрия, или цианоборгидрид натрия, или пиколин боран, в подходящем растворителе, таком как метанол или ТГФ, при комнатной температуре, как проиллюстрировано на схеме 15.

Альтернативно, соединения формулы III могут быть получены исходя из соединений формулы XXVII путем реакции конденсации с подходящей карбоновой кислотой. Подходящими конденсирующими агентами являются ТЗР или НАТУ в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ДМФ или этилацетат, при температуре от 25 до 50°C, предпочтительно при комнатной температуре.

Альтернативно, соединения формулы IIIb могут быть получены исходя из соединений формулы XXVII путем взаимодействия с сульфонилхлоридом, таким как циклопропилсульфонилхлорид или бензолсульфонилхлорид, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, при температуре от 0 до 25°C.

Схема 15



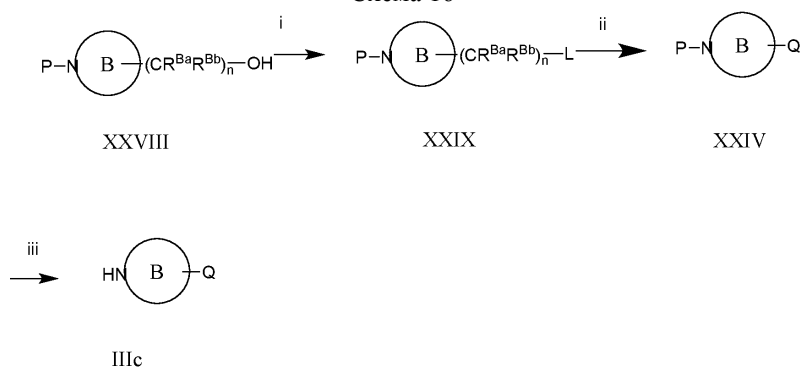
Соединения формулы IIIc могут быть получены исходя из соединений формулы XXVIII путем реакции активации с получением удаляемой группы L, затем реакции SN2 замещения, как проиллюстрировано на схеме 16.

Стадия i). Соединения формулы XXIX могут быть получены исходя из соединений формулы XXVIII путем реакции активации с получением удаляемой группы с подходящим реагентом, таким как метансульфонилхлорид или п-толуолсульфонилхлорид, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при температуре от 0 до 25°C, предпочтительно при температуре 0°C.

Стадия ii). Соединения формулы XXIV могут быть получены исходя из соединений формулы XXIX путем прямой замены удаляемой группы на подходящий нуклеофил, такой как тетразол, триазол, пирозол, алкоксид, и лактамы, такие как пирролидинон, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия, карбонат цезия или гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как ТГФ или ДМФ, и при температуре от 0 до 120°C. Специалистам в данной области будет понятно, что возможны также другие активирующие реагенты, нуклеофилы и основания. Например, реакция Мицунобу является альтернативным процессом, известным специалистам в данной области, с использованием замещенных фенолов в качестве нуклеофильного компонента.

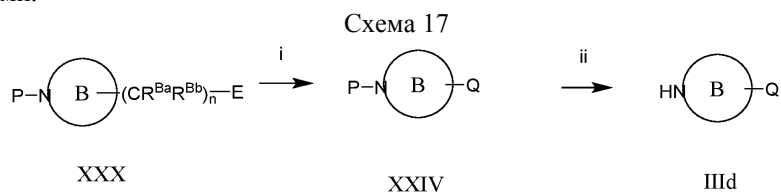
Альтернативно, соединения формулы III могут быть получены исходя из соединений формулы XXVIII путем реакции алкилирования с алкилгалогенидом с использованием подходящего основания, такого как гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как ТГФ или ДМФ, при температуре от 0 до 100°C, предпочтительно при комнатной температуре.

Схема 16



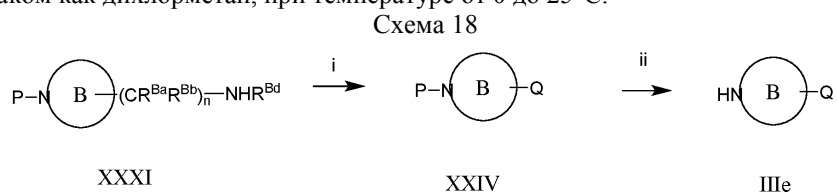
Соединения формулы IIId могут быть получены исходя из соединений формулы XXX путем реакции нуклеофильного присоединения с подходящей электрофильной группы, как проиллюстрировано на схеме 17, где E представляет собой электрофильную группу, такую как эпоксид, кетон или альдегид. Подходящие нуклеофилы включают гетероциклы, такие как пирозол, в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия или карбонат калия, или реактива Гриньяра, такого как фенилмагнийб-

ромид. Реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как ТГФ или ДМФ, при температуре от 0 до 120°C. Соединения формулы XXX являются либо коммерчески доступными, либо синтезированы известными способами.



Соединения формулы IIIc могут быть получены исходя из соединений формулы XXXI путем конденсации с подходящей карбоновой кислотой, как проиллюстрировано на схеме 18. Подходящими конденсирующими агентами являются ТЗР или НАТУ в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ДМФ или этилацетат, при температуре от 25 до 50°C, предпочтительно при комнатной температуре.

Альтернативно, соединения формулы III могут быть получены исходя из соединений формулы XXXI путем взаимодействия с сульфонилхлоридом, таким как циклопропилсульфонилхлорид или бензолсульфонилхлорид, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, при температуре от 0 до 25°C.

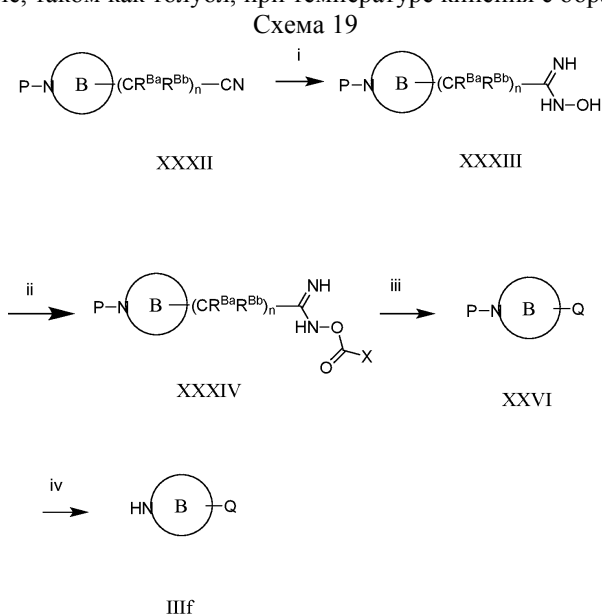


Соединения формулы IIIf могут быть получены исходя из соединений формулы XXXII путем последовательности присоединения, циклизации, конденсации, как проиллюстрировано на схеме 19.

Стадия i). Соединения формулы XXXIII могут быть получены исходя из соединений формулы XXXII путем взаимодействия с гидрохлоридом гидроксилamina в присутствии подходящего основания, такого как тетраметилгуанидин, в подходящем растворителе, таком как метанол, при температуре от 50 до 100°C, предпочтительно при температуре кипения растворителя.

Стадия ii). Соединения формулы XXXIV могут быть получены исходя из соединений формулы XXXIII путем реакции конденсации с карбоновой кислотой, которая является либо коммерчески доступной, либо синтезирована известными способами, с использованием конденсирующих агентов, таких как НАТУ или ТЗР, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как DCM, ДМФ или EtOAc, при температуре от 25 до температуры 50°C, предпочтительно при комнатной температуре.

Стадия iii). Соединения формулы XXXVI могут быть получены исходя из соединений формулы XXXIV путем нагревания в присутствии дегидратирующего агента, такого как сухие молекулярные сита, в подходящем растворителе, таком как толуол, при температуре кипения с обратным холодильником.



Соединения по настоящему изобретению и промежуточные соединения также могут быть преобразованы друг в друга в соответствии со способами, широко известными специалистам в данной области.

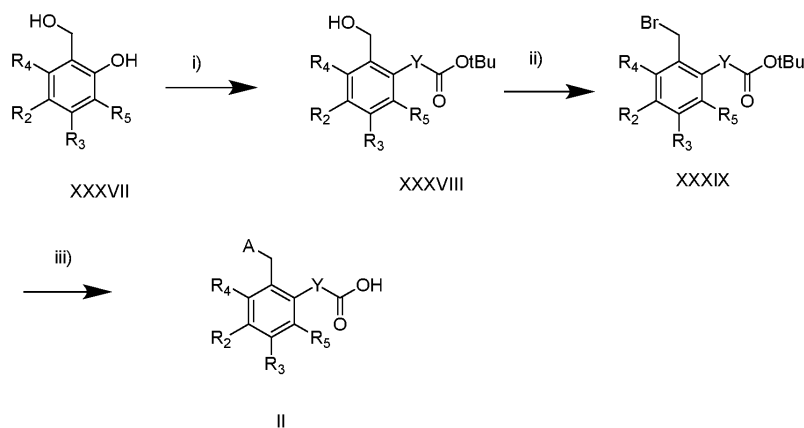
Когда Y представляет собой $-O-CH_2-$, соединения формулы II могут быть получены исходя из соединений формулы XXXVII, как проиллюстрировано на схеме 20.

Стадия i). Соединения формулы XXXVIII могут быть получены исходя из соединений формулы XXXVII путем реакции алкилирования с галогенацетатом, таким как трет-бутил 2-бромацетат, в присутствии основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как ТГФ или MeCN, при температуре от 25 до 50°C, предпочтительно при комнатной температуре.

Стадия ii). Соединения формулы XXXIX могут быть получены исходя из соединений формулы XXXVIII путем реакции бромирования с бромлирующим агентом, таким как гексабромацетон и трифенилфосфин, в подходящем растворителе, таком как MeCN, при температуре от 25 до 80°C, предпочтительно при температуре 40°C.

Стадия iii). Соединения формулы II могут быть получены исходя из соединений формулы XXXIX, путем синтеза, проиллюстрированного на схеме 4, где Y₁ представляет собой $-O-CH_2-CO_2tBu$.

Схема 20



В рамках данного текста только легко удаляемая группа, которая не является составной частью конкретного желаемого конечного продукта соединений по настоящему изобретению, обозначена как "защитная группа", если из контекста не следует иное. Защита функциональных групп такими защитными группами, сами защитные группы и реакции их отщепления описаны, например, в стандартных справочных работах, таких как J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Peptide" (Amino acids, Peptides, Peptides), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982 и Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Характерной особенностью защитных групп является то, что они могут быть легко удалены (т.е. без возникновения нежелательных побочных реакций), например, путем сольволиза, восстановления, фотолиза или, альтернативно, в физиологических условиях (например, ферментативным расщеплением).

Соли соединений по настоящему изобретению, имеющие по меньшей мере одну образующую соль группу, могут быть получены методом, известным специалистам в данной области. Например, соли соединений по настоящему изобретению, имеющие кислотные группы, могут быть образованы, например, путем взаимодействия этих соединений с соединениями металлов, такими как соли щелочных металлов подходящих органических карбоновых кислот, например натриевая соль 2-этилгексановой кислоты, с органическими соединениями щелочных металлов или щелочно-земельных металлов, такими как соответствующие гидроксиды, карбонаты или гидрокарбонаты, такие как гидроксид натрия или калия, карбонат или гидрокарбонат, с соответствующими соединениями кальция или аммиаком или подходящим органическим амином, при этом предпочтительно используется стехиометрическое количество или только небольшой избыток солеобразующего агента. Соли добавления кислот соединений по настоящему изобретению получают обычным образом, например путем обработки соединений кислотой или подходящим анионообменным реагентом. Внутренние соли соединений по настоящему изобретению, содержащие группы, образующие соли кислот и оснований, например свободную карбоксигруппу и свободную аминогруппу, могут быть образованы, например, путем нейтрализации солей, таких как соли добавления кислот, до изоэлектрической точки, например, со слабым основанием, или путем обработки с ионообменными агентами.

Соли могут быть преобразованы в свободную форму соединений в соответствии со способами, известными специалистам в данной области. Соли металлов и аммония могут быть преобразованы, например, путем обработки подходящими кислотами, и соли добавления кислот, например, путем обработки подходящим основным агентом.

Смеси изомеров, получаемые в соответствии с изобретением, могут быть разделены методом, известным специалистам в данной области на отдельные изомеры; диастереоизомеры могут быть разделены, например, путем распределения в полифазной смеси растворителей, перекристаллизации и/или хроматографического разделения, например, на силикагеле, или, например, с помощью жидкостной хроматографии среднего давления на колонке с обращенной фазой, и рацематы могут быть разделены, например, путем образования солей с образующими оптически активные соли реагентами и разделение смеси диастереоизомеров, полученной таким образом, например посредством фракционной кристаллизации, или путем хроматографии на колонке с оптически активными веществами.

Промежуточные соединения и конечные продукты могут быть обработаны и/или очищены в соответствии со стандартными методами, например, используя хроматографические методы, методы распределения, (пере)кристаллизации и т.п.

Следующее относится в целом ко всем способам, упомянутым в настоящем документе, выше и далее.

Все вышеуказанные стадии способа могут быть осуществлены в условиях реакции, которые известны специалистам в данной области, включая указанные специально, в отсутствие или, обычно, в присутствии растворителей или разбавителей, включая, например, растворители или разбавители, которые являются инертными в отношении к используемым реагентам, и растворяя их в отсутствие или в присутствии катализаторов, конденсирующих или нейтрализующих агентов, например ионообменных агентов, таких как катионообменные агенты, например, в виде H^+ , в зависимости от природы реакции и/или реагентов при пониженной, нормальной или повышенной температуре, например при температуре в интервале от примерно -100 до примерно $190^\circ C$, включая, например, от приблизительно -80 до приблизительно $150^\circ C$, например при от -80 до $-60^\circ C$, при комнатной температуре, при от -20 до $40^\circ C$ или при температуре кипения с обратным холодильником, при атмосферном давлении или в закрытом сосуде, если подходит, под давлением, и/или в инертной атмосфере, например в атмосфере аргона или азота.

На всех стадиях реакций смеси изомеров, которые при этом образуются, могут быть разделены на отдельные изомеры, например диастереоизомеры или энантиомеры, или на желаемые смеси изомеров, например рацематы или смеси диастереоизомеров, например, аналогично способам, описанным в разделе "Дополнительные стадии процесса".

Растворители из тех растворителей, которые являются подходящими для какой-либо конкретной реакции, могут быть выбраны, включают те, которые указаны специально или, например, представляют собой воду, сложные эфиры, такие как низшие алкил-низшие алканоаты, например этилацетат, простые эфиры, такие как алифатические эфиры, например диэтиловый эфир, или циклические эфиры, например тетрагидрофуран или диоксан, жидкие ароматические углеводороды, такие как бензол или толуол, спирты, такие как метанол, этанол или 1- или 2-пропанол, нитрилы, такие как ацетонитрил, галогенированные углеводороды, такие как метилхлорид или хлороформ, амиды кислот, такие как диметилформамид или диметилацетамид, основания, такие как гетероциклические азотистые основания, например пиридин или N-метилпирролидин-2-он, ангидриды карбоновых кислот, такие как ангидриды низших алкановых кислот, например уксусный ангидрид, циклические, линейные или разветвленные углеводороды, такие как циклогексан, гексан или изопентан, метилциклогексан, или смеси этих растворителей, например водные растворы, если не указано иное в описании способов. Такие смеси растворителей также могут быть использованы при обработке, например, путем хроматографии или распределения.

Изобретение относится также к таким видам способов, в которых соединение, получаемое в виде промежуточного соединения на любой стадии способа, используется в качестве исходного продукта, и осуществляют остальные стадии способа, или в которых исходный продукт образуется в условиях реакции или используют в виде производного, например, в защищенной форме или в форме соли, или соединение, получаемое способом в соответствии с изобретением, получают в условиях способа и далее обрабатывают *in situ*.

Все исходные продукты, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие агенты, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются либо коммерчески доступными или могут быть получены методами органического синтеза, известными специалистам в данной области (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Как он используется в настоящем документе, термин "оптический изомер" или "стереоизомер" относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения по настоящему изобретению и включает в себя геометрические изомеры. Понятно, что заместитель может быть присоединен к хиральному центру атома углерода. Термин "хиральный" относится к молекулам, которые обладают свойством неналожимости на их зеркальное отражение, в то время как термин "ахиральный" относится к молекулам, которые совмещаются с их зеркальным отражением. Таким образом, изобретение включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединений по настоящему изобретению. "Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые являются несовместимыми зеркальными отражениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров является "рацемической" смесью. Термин используется для обозначения рацемической смеси, где это подходит.

"Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальным отражением друг друга. Абсолютная стереохимия указана в соответствии с RS-системой Кана-Инголда-Прелога. Когда соединение является чистым энантиомером, стереохимия на каждом хиральном атоме углерода может быть указана либо R или S. Выделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающие), в котором они вращают плоскости поляризованного света на длине волны D линии натрия. Некоторые соединения по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, могут содержать один или несколько асимметрических центров или осей и, таким образом, могут давать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-.

В зависимости от выбора исходных продуктов и способов соединения по настоящему изобретению могут быть представлены в виде одного из возможных изомеров или в виде их смеси, например в виде оптических изомеров, или в виде смеси изомеров, такой как рацематы, и смеси диастереоизомеров в зависимости от количества асимметрических атомов углерода. Настоящее изобретение предназначено для включения всех таких возможных изомеров, включая рацемические смеси, диастереомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием общеизвестных методов. Если соединение по настоящему изобретению содержит двойную связь, заместитель может быть E- или Z-конфигурации. Если соединение по настоящему изобретению содержит замещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может быть цис- или транс-конфигурации. Все таутомерные формы, например, для группы A в варианте осуществления изобретения 1, также должны быть включены.

Как он используется в настоящем документе, термины "соль" или "соли" относятся к солям присоединения кислот или присоединения оснований соединения по настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению могут образовывать соли кислот и/или оснований в силу наличия amino и/или карбоксильных групп или сходных с ними групп.

Фармацевтически приемлемые соли добавления кислот могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами, например, такие соли, как ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкурокат, гиппурат, гидройодид йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, тартрат, тозилат и трифторацетат.

Неорганические кислоты, из которых могут быть образованы соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Органические кислоты, из которых могут быть образованы соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновою кислоту, этансульфоновою кислоту, толуолсульфоновою кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п. Фармацевтически приемлемые соли прибавления оснований могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, из которых могут быть образованы соли, включают, например, соли аммония и металлов колонок от I до XII Периодической таблицы. В некоторых вариантах осуществления изобретения соли являются солями натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

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

Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению могут быть синтезированы по основной или кислотной группам обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием формы свободной кислоты соединений по настоящему изобретению со стехиометрическим количеством соответствующего основания (например, гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg или K или т.п.) или с помощью реакции свободного основания формы соединений по настоящему изобретению со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде или в органическом растворителе или в смеси их обоих. Как правило, желателен использование неводных сред, таких как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, если это практически возможно. Список дополнительных подходящих солей может быть

найден, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); и в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Любая представленная здесь формула также предназначена для представления немеченых форм, а также изотопно-меченных форм соединений по настоящему изобретению. Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению имеют структуры, изображенные представленными здесь формулам, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, обладающим выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I соответственно. Изобретение включает различные изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению, например, такие, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Также изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в метаболических исследованиях (с ^{14}C), исследованиях кинетических реакций (например, с ^2H или ^3H), методах определения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения в тканях лекарственного средства или субстрата, или при радиоактивном лечении пациентов. В частности, ^{18}F или меченое соединение по настоящему изобретению может быть особенно желательным для исследований PET или SPECT. Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению главным образом могут быть получены с помощью обычных методов, известных специалистам в данной области или способами, аналогичными тем, которые описаны в прилагаемых общих схемах, примерах и получениях с использованием соответствующего изотопно-меченного реагента вместо немеченного реагента, используемого ранее.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т.е. ^2H или D), могут дать некоторые терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической стабильности, например увеличение *in vivo* времени полураспада или снижение требований к дозировке или улучшение терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель соединения по настоящему изобретению. Концентрация такого тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена с помощью коэффициента изотопного обогащения. Термин "коэффициент изотопного обогащения", как он используется в настоящем документе, означает отношение между изотопным содержанием и природным содержанием конкретного изотопа. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению указан дейтерий, такое соединение имеет фактор изотопного обогащения для каждого указанного атома дейтерия по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия для каждого указанного атома дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включения дейтерия).

Любой асимметрический атом (например, углерод или т.п.) соединения(й) по настоящему изобретению может быть представлен рацемически или энантимерно-обогащенным, например, (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый асимметрический атом имеет по меньшей мере 50%-ный энантимерный избыток, по меньшей мере 60%-ный энантимерный избыток, по меньшей мере 70%-ный энантимерный избыток, по меньшей мере 80%-ный энантимерный избыток, по меньшей мере 90%-ный энантимерный избыток, по меньшей мере 95%-ный энантимерный избыток или по меньшей мере 99%-ный энантимерный избыток в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители у атомов с ненасыщенными двойными связями, если возможно, могут быть представлены в цис-(Z)- или транс-(E)-форме.

Соответственно, как используется в настоящем документе, соединение по настоящему изобретению может быть в виде одного из возможных изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например в виде, по существу, чистых геометрических (цис- или транс-) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси изомеров могут быть разделены на основе физико-химических различий составляющих на чистые или, по существу, чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, путем хроматографии и/или фракционной кристаллизацией.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы известными методами, например путем разделения на их диастереомерные соли, получаемые с оптически активной кислотой или основанием, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, таким образом основная группа может быть использована для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптических антиподов, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О,О'-п-толуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кисло-

той. Рацемические продукты также могут быть разделены с помощью хиральной хроматографии, например жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) с использованием хирального адсорбента.

Соединения по настоящему изобретению в свободной форме или в форме соли проявляют ценные фармакологические свойства, например, как показано в исследованиях *in vitro*, как это предусмотрено в данном документе, и, таким образом, являются показанными для лечения или для использования в качестве научно-исследовательских химических веществ, например в качестве рабочих соединений.

Таким образом, в варианте осуществления изобретения 25 предложено соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1-24 для применения в медицине.

Соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1-24 являются сильными ингибиторами АТХ (см. данные IC_{50} , представленные в данном документе). Соединения по настоящему изобретению, следовательно, могут быть использованы при лечении АТХ-зависимого или АТХ-опосредованного заболевания или состояния.

Таким образом, в варианте осуществления изобретения 26 предложено соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1-24 для использования при лечении АТХ-зависимого или АТХ-опосредованного заболевания или состояния. В варианте осуществления изобретения 27 предложено применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1-24 при лечении АТХ-зависимого или АТХ-опосредованного заболевания или состояния. В варианте осуществления изобретения 28 предложено применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1-24 при производстве лекарственного средства для лечения АТХ-зависимого или АТХ-опосредованного заболевания или состояния. В варианте осуществления изобретения 29 предложен способ лечения АТХ-зависимого или АТХ-опосредованного заболевания или состояния, заключающийся во введении субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1-24.

Соответственно, в следующем варианте осуществления изобретения 30 соединения изобретения могут быть использованы для лечения заболевания или состояния в соответствии с вариантами осуществления изобретения 26, 27, 28 и 29, где заболевание или состояние выбрано из фиброза, зуда, цирроза печени, злокачественного новообразования, сахарного диабета, заболеваний почек и боли.

В варианте осуществления изобретения 31 соединения изобретения могут быть использованы для лечения заболевания или состояния в соответствии с вариантом осуществления изобретения 30, где заболевание или состояние выбрано из следующих: легочный фиброз, идиопатический легочный фиброз, диффузное паренхиматозное интерстициальное заболевание легких, включая ятрогенный фиброз, вызванный лекарствами, фиброз, вызванный условиями профессии и/или окружающей средой (легкое фермера), фиброз, вызванный воздействием радиоактивного излучения, индуцированный блеомицином фиброз легких, вызванный асбестом легочный фиброз, острый респираторный дистресс-синдром (РДСВ), фиброз почек, тубулоинтерстициальный фиброз, фиброз с кишечными проявлениями, фиброз печени, фиброз печени, индуцированный алкоголем, вызванный токсическими/лекарственными веществами фиброз печени, фиброз печени, вызванный инфекцией, вызванный вирусами фиброз печени, кожный фиброз, повреждение спинного мозга/фиброз, миелофиброз, почек фиброз, фиброз кожи, фиброз глаз, фиброз после трансплантации, фиброз печени с циррозом или без, фиброз сердца, невропатической зуд, нейрогенный зуд, психогенный зуд, холестатический зуд, первичный билиарный цирроз печени, цирроз печени, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, глиобластома, рак кости, рак кишечника, рак толстой кишки, рак головы и шеи, диабет, поликистоз почек, острая травма почек, хронические заболевания почек, невропатическая боль и боль при раке.

В варианте осуществления изобретения 32 соединения по изобретению могут быть использованы для лечения заболевания или состояния в соответствии с вариантом осуществления изобретения 31, где заболевание или состояние выбрано из идиопатического фиброза легких, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, холестатического зуда, первичного билиарного цирроза печени и поликистоза почек, в особенности идиопатического фиброза легких.

Соединения по изобретению обычно представлены в составе как фармацевтические композиции.

Таким образом, в варианте осуществления изобретения 33 изобретения настоящее изобретение касается фармацевтической композиции, содержащей соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1-24 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтическая композиция может быть приготовлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение и ректальное введение, ингаляционное введение и т.д. Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены в твердой форме (включая, без ограничения, капсулы, таблетки, пилюли, порошки, гранулы или суппозитории), или в жидкой форме (включая, без ограничения, растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты обычным фармацевтическим манипуляциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать обычные инертные разбавители, лубриканты или буферизирующие агенты, а также вспомогательные лекарственные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смазывающие агенты, эмульгаторы и буферные вещества и т.д.

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

a) разбавителями, например лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза и/или глицин;

b) лубриканты, например силикагель, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль и/или полиэтиленгликоль;

для таблеток также

c) связующие, например силикат магния алюминия, крахмальный клейстер, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза и/или поливинилпирролидон;

если желательны

d) разрыхлители, например крахмалы, агар, альгиновая кислота или ее натрия соль, или шипучие смеси; и/или

e) абсорбенты, красители, ароматизаторы и подсластители.

Таблетки могут быть либо покрытыми пленкой или энтеросолюбильным покрытием согласно методам, известным в данной области.

Подходящие композиции для перорального введения включают эффективное количество соединения по настоящему изобретению в виде таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым методом, известным в данной области для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, включающей подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, для получения фармацевтически элегантных и приятных на вкус препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями, которые являются подходящими для производства таблеток. Такими инертными наполнителями являются, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие агенты, например кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие агенты, например крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без покрытия или покрыты известными методами с целью замедлить дезинтеграцию и абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить пролонгированное действие в течение более длительного периода. Например, может быть использован пролонгирующий материал, такой как глицерилмоностеарат и дистеарат глицерина. Препараты для перорального применения могут быть представлены в виде желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водной или с масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Некоторые инъектируемые композиции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, и суппозитории успешно получают из эмульсий или суспензий жиров. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или содержать вспомогательные лекарственные вещества, такие как консервирующие, стабилизирующие, увлажняющие или эмульгирующие агенты, усилители растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически значимые вещества. Указанные композиции получают в соответствии с обычными методами смешивания, гранулирования или покрытия, соответственно, и они содержат примерно 0,1-75% или содержат примерно 1-50% активного ингредиента.

Подходящие композиции для трансдермального применения включают эффективное количество соединения изобретения с подходящим носителем. Носители, подходящие для трансдермальной доставки, включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители, способствующие проникновению через кожу хозяина. Например, трансдермальные устройства представлены в виде повязки, содержащей опорный элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно, с носителями, необязательно, регулирующей скорость барьер для доставки соединения в кожу хозяина с контролируемой и предварительно определенной скоростью в течение длительного периода времени, и средства для крепления устройства к коже.

Подходящие композиции для местного применения, например для кожи и глаз, включают водные растворы, мази, суспензии, кремы, гели или распыляемые составы, например, для доставки в виде аэрозоля или т.п. Такие системы местной доставки будут, в частности, целесообразны для кожного применения, например для лечения рака кожи, например для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, спреях и т.п. Они, таким образом, особенно подходят для использования наружно, включая косметические, препаратов, хорошо известных в данной области техники. Такие препараты могут содержать солубилизаторы, стабилизаторы, повышающие тонус агенты, буферы и консерванты.

Как используется в настоящем документе, местное применение может также относиться к ингаляции или к интраназальному применению. Они могут быть удобно доставлены в виде сухого порошка (либо отдельно, в виде смеси, например сухой смеси с лактозой, или частицы смешанных компонентов, например, с фосфолипидами) из ингалятора сухого порошка или формы для аэрозольного распыления из

контейнера под давлением, насоса, спрея, атомайзера или небулайзера, с применением или без применения подходящего пропеллента.

Когда ингаляционная форма активного ингредиента представляет собой аэрозольную композицию, ингаляционное устройство может представлять собой аэрозольный сосуд, снабженный клапаном, приспособленным для доставки отмеренной дозы композиции, такой как от 10 до 100 мкл, например от 25 до 50 мкл, т.е. устройство, известное как дозирующий ингалятор. Такие подходящие аэрозольные сосуды и способы содержания внутри них аэрозольных композиций под давлением хорошо известны специалистам в данной области ингаляционной терапии.

Например, аэрозольная композиция может быть введена из закрытого металлического контейнера, например, как описано в EP-A-0642992. Когда ингаляционная форма активного ингредиента представляет собой водную, органическую или водно/органическую дисперсию для небулайзера, ингаляционное устройство может представлять собой известный небулайзер, например обычный пневматический небулайзер, такой как струйный воздушный небулайзер или ультразвуковой небулайзер, который может содержать, например, от 1 до 50 мл, обычно от 1 до 10 мл дисперсии; или ручной небулайзер, иногда указываемый как ингалятор мягкого тумана или мягкого спрея, например электронно управляемое устройство, такое как AERx (Aradigm, US) или Aerodose (Aerogen), или механическое устройство, такое как RESPIMAT (Boehringer Ingelheim), небулайзер, который дает значительно меньшие распыляемые объемы, например от 10 до 100 мкл, чем обычные небулайзеры. Когда ингаляционная форма активного ингредиента представляет собой частицы в тонкоизмельченном виде, ингаляционное устройство может представлять собой, например, ингаляционное устройство с сухим порошком, приспособленным для высвобождения сухого порошка из капсулы или блистера, содержащего сухой порошок, включая одноразовое (A) и/или (B) или многократное ингаляционное (MDPI) устройство с сухим порошком, приспособленным для высвобождения, например, 3-25 мг сухого порошка, включая одноразовое (A) и/или (B) за одно срабатывание. Композиция сухого порошка предпочтительно содержит разбавитель или носитель, такой как лактоза, и соединение, которое помогает защитить от ухудшения производительности продукта за счет влаги, например стеарат магния. Такие подходящие ингаляционные устройства для сухого порошка включают устройства, описанные в US 3991761 (включая устройство AEROLIZER™), WO 05/113042 (включая устройство BREEZHALER™), WO 97/20589 (включая устройство CERTHALER™), WO 97/30743 (включая устройство TWISTHALER™), WO 05/37353 (включая устройство GYROHALER™), US 6536427 (включая устройство DISKUS™), WO 97/25086 (включая устройство DISKHALER™), WO 95/14089 (включая устройство GEMINI™), WO 03/77979 (включая устройство PROHALER™), а также устройства, описанные в WO 08/51621, WO 09/117112 и US 2005/0183724.

Соответственно, изобретение также включает (A) соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в ингалируемой форме; (B) ингалируемое лекарство, содержащее соединение по настоящему изобретению, в ингалируемой форме вместе с фармацевтически приемлемым носителем в ингалируемой форме; (C) фармацевтический продукт, содержащий соединение по настоящему изобретению, в ингалируемой форме вместе с ингаляционным устройством; и (D) ингаляционное устройство, содержащее соединение по настоящему изобретению в ингалируемой форме.

Дозировки агентов по изобретению, используемых при осуществлении настоящего изобретения, конечно, варьируются в зависимости, например, от конкретного состояния, подлежащего лечению, желаемого эффекта и способа введения. Обычно пригодные суточные дозы для введения ингаляцией составляют порядка от 0,0001 до 30 мг/кг, как правило, от 0,01 до 10 мг на пациента, в то время как для перорального введения пригодные суточные дозы составляют порядка от 0,01 до 100 мг/кг.

Настоящее изобретение относится также к безводным фармацевтическим композициям и лекарственным формам, содержащим соединения по настоящему изобретению в качестве активных ингредиентов, поскольку вода может облегчать деградацию некоторых соединений.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по изобретению могут быть получены с использованием безводных или содержащих низкую влажность ингредиентов и условий низкой влажности или низкой увлажненности. Безводные фармацевтические композиции могут быть получены и храниться таким образом, чтобы сохранять их безводную природу. Соответственно, безводные композиции упаковываются с использованием материалов, известных как предотвращающие воздействие воды, таким образом, они могут быть включены в подходящие наборы препаратов. Примеры подходящих упаковок включают, но этим не ограничиваются, герметически запечатанные фольгу, пластмассы, контейнеры с единичными дозами (например, флаконы), блистерные пакеты и контурные упаковки.

Настоящее изобретение относится также к безводным фармацевтическим композициям и лекарственным формам, содержащим один или несколько агентов, которые уменьшают скорость, с которой разлагается соединение по настоящему изобретению, в качестве активного ингредиента. Такие агенты, которые упоминаются здесь как "стабилизаторы", включают, но не ограничиваются ими, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, pH-буферы или солевые буферы и т.д.

Соединение по настоящему изобретению может быть введено либо одновременно, либо до, либо после одного или нескольких других терапевтических агентов. Соединение по настоящему изобретению

может быть введено отдельно одинаковым или другим путем введения, либо вместе в одной и той же фармацевтической композиции в качестве других агентов.

В одном варианте осуществления изобретения изобретение касается продукта, содержащего соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере один другой терапевтический агент в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. Продукты, предложенные в виде объединенного препарата, включают композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению и другой(ие) терапевтический(ие) агент(ы) в одной и той же фармацевтической композиции, или соединение по настоящему изобретению и другой терапевтический(ие) агент(ы) в отдельной форме, например в виде набора.

Таким образом, в варианте осуществления изобретения 34 изобретение касается фармацевтической композиции, содержащей соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1-24 и один или несколько терапевтически активных соагентов. Необязательно, фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, как описано выше.

В одном варианте осуществления изобретения изобретение относится к набору, содержащему две или более отдельных фармацевтических композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления изобретения набор содержит средство для раздельного хранения указанных композиций, такое как контейнер, разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, как обычно используется для упаковки таблеток, капсул и т.п.

Набор по изобретению может быть использован для введения различных лекарственных форм, например пероральной и парентеральной, для введения отдельных композиций с разными интервалами доз или для титрования отдельных композиций друг против друга. Чтобы помочь в соблюдении правил использования, набор по изобретению, как правило, включает инструкции по введению.

В варианте осуществления изобретения 35 изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1-24 или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько терапевтически активных соагентов.

В варианте осуществления изобретения 36 изобретения предложена фармацевтическая комбинация в соответствии с вариантом осуществления изобретения 35, где терапевтически активный соагент выбран из иммунодепрессантов, анальгетиков, противораковых агентов, противовоспалительных средств, антагонистов рецепторов хемокинов, бронхолитиков, антагонистов рецепторов лейкотриена, ингибиторов образования лейкотриенов, ингибиторов моноацилглицерин-киназы, ингибиторов фосфолипазы A1, ингибиторов фосфолипазы A2, ингибиторов лизофосфолипазы D (LysPLD), противоотечных средств, антигистаминов, муколитиков, антихолинергических средств, отхаркивающих средств, противокашлевых средств и β_2 -агонистов.

Подходящие противовоспалительные лекарственные средства включают стероиды, например кортикостероиды. Подходящие стероиды включают будесонид, беклометазон (например, дипропионат), будиксокорт (например, пропионат), CHF5188, циклесонид, дексаметазон, флунизолид, флутиказон (например, пропионат или мометазон), ГСК-685698, GSK-870086, LAS40369, метилпреднизолон, мометазон (например, фуруат), преднизолон, рофлепонид и триамцинолон (например, ацетонид). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения стероид представляет собой кортикостероид длительного действия, такой как будесонид, циклесонид, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат или мометазона фуруат.

Подходящие β_2 -агонисты включают арформотерол (например, тартрат), албутерол/сальбутамол (например, рацемат или индивидуальный энантиомер, такой как R-энантиомер, или его соль, особенно сульфат), AZD3199, бамбутерол, BI-171800, битолтерол (например, мезилат), кармотерол, кленбутерол, энантерол, фенотерол (например, рацемат или индивидуальный энантиомер, такой как R-энантиомер, или его соль, особенно гидробромид), флербутерол, формотерол (например, рацемат или индивидуальный энантиомер, такой как R,R-диастереомер, или его соль, особенно фумарат или фумарат дигидрат), GSK-159802, GSK-597901, GSK-678007, индакатерол (например, рацемат или индивидуальный энантиомер, такой как R-энантиомер, или его соль, особенно малеат, ацетат или ксинафоат), LAS100977, метапротеренол, милветерол (например, гидрохлорид), намитерол, олодатерол (например, рацемат или индивидуальный энантиомер, такой как R-энантиомер, или его соль, особенно гидрохлорид), PF-610355, пирбутерол (например, ацетат), прокатерол, репротерол, салмефамол, салметерол (например, рацемат или индивидуальный энантиомер, такой как R-энантиомер, или его соль, особенно ксинафоат), тербуталин (например, сульфат) и вилантерол (или его соль, особенно трифенатат). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения β_2 -агонист представляет собой β_2 -агонист ультра-длительного действия, такой как индакатерол, или, возможно, кармотерол, LAS-100977, милветерол, олодатерол, PF-610355 или вилантерол. Предпочтительным вариантом осуществления изобретения одного из вторых активных ингредиентов является индакатерол (т.е. (R)-5-[2-(5,6-диэтилиндан-2-иламино)-1-гидроксиэтил]-8-гидрокси-1H-хинолин-2-он) или его соль. Это агонист β_2 -адренорецепторов, который

имеет особенно большую продолжительность действия (т.е. более 24 ч) и краткое начало действия (т.е. около 10 мин). Это соединение получают с помощью способов, описанных в международных патентных заявках WO 2000/75114 и WO 2005/123684. Оно способно образовывать соли добавления кислот, в частности фармацевтически приемлемые соли добавления кислот.

Предпочтительной солью (R)-5-[2-(5,6-диэтилиндан-2-иламино)-1-гидроксиэтил]-8-гидрокси-1Н-хинолин-2-она является малеатная соль. Другой предпочтительной солью является (R)-5-[2-(5,6-диэтилиндан-2-иламино)-1-гидроксиэтил]-8-гидрокси-1Н-хинолин-2-она ацетат. Другой предпочтительной солью является (R)-5-[2-(5,6-диэтилиндан-2-иламино)-1-гидроксиэтил]-8-гидрокси-1Н-хинолин-2-она ксинафоат.

Подходящие бронхолитические лекарственные средства включают антихолинергические или анти-мускариновые агенты, такие как аклидиний (например, бромид), BEA-2108 (например, бромид), BEA-2180 (например, бромид), CHF-5407, дарифенацин (например, бромид), даротропий (например, бромид), гликопирролат (например, рацемат или индивидуальный энантиомер или его соль, особенно бромид), декспиррониум (например, бромид), iGSK-202405, GSK-203423, GSK-573719, GSK-656398, ипратропий (например, бромид), LAS35201, LAS186368, отилоний (например, бромид), окситропий (например, бромид), оксипутирин, PF-3715455, PF-3635659, пирензепин, реватропат (например, гидробромид), солифенацин (например, сукцинат), SVT-40776, TD-4208, теродилин, тиотропий (например, бромид), толтеродин (например, тартрат) и троспий (например, хлорид). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения мускариновым антагонистом является длительно действующий мускариновый антагонист, такой как даротропий бромид, гликопирролат или тиотропий бромид.

Подходящие двойные противовоспалительные и бронхолитические препараты включают двойные агонист β_2 -адренорецептора/мускариновые антагонисты, такие как GSK-961081 (например, сукцинат), и те, которые описаны в патенте США 2004/0167167, WO 04/74246 и WO 04/74812.

Подходящие антигистаминные лекарственные вещества включают гидрохлорид цетиризина, ацетаминофен, клемастина фумарат, прометазин, лоратадин, дезлоратадин, дифенгидрамин и гидрохлорид фексофенадина, ативастин, астемизол, азеластин, эбастин, эпинастин, мизоластин и теренадин, а также те, которые описаны в JP 2004107299, WO 03/099807 и WO 04/026841.

Экспериментальная часть

Примеры

Следующие примеры предназначены для иллюстрации изобретения и не должны быть истолкованы как его ограничивающие.

Общие условия.

Масс-спектр получали на системах ЖХ-МС, SFC-МС или GC-МС с использованием методов электроспрея, химической ионизации и ионизации электронным ударом с помощью ряда аппаратов следующих конфигураций: системы ЖХВД Agilent 1100 с масс-спектрометром Agilent 6110 [M+H]⁺ относится к протонированному молекулярному иону химического образца.

ЯМР-спектр получали на ЯМР-спектрометрах Bruker AVANCE 400 МГц или 500 МГц с использованием ICON-RMP, с программным комплексом TopSpin. Спектр определяли при 298 К, если не указано иного, и были указаны относительно резонанса растворителя.

Измерительные приборы.

Методы МС. Используя системы ЖХВД Agilent 1100 с масс-спектрометром Agilent 6110.

2minLowpHv03:

Колонка:	Waters Acquity CSH 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм
Температура:	50°C
Подвижная фаза:	А: Вода +0,1% муравьиной кислоты В: Ацетонитрил +0,1% муравьиной кислоты
Скорость потока:	1,0 мл/мин
Градиент:	0,0 мин 5%B, 0,2-1,8 мин 5-98%B, 1,8-2,1 мин 98%B, 2,1-2,3 мин 98%B

2minLowpHv01:

Колонка:	Waters Acquity CSH 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм
Температура:	50°C
Подвижная фаза:	А: Вода +0,1% муравьиной кислоты В: Ацетонитрил +0,1% муравьиной кислоты

035256

Скорость потока: 1,0 мл/мин
Градиент: 0,0 мин 5%B, 0,2-1,55 мин 5-98%B, 1,55-1,75 мин 98%B, 1,75-1,8 мин 98-5%B

8minLowpHv01:

Колонка: Waters Acquity CSH 1,7 мкм, 2,1 × 100 мм
Температура: 50°C
Подвижная фаза: А: Вода +0,1% муравьиной кислоты
В: Ацетонитрил +0,1% муравьиной кислоты
Скорость потока: 0,7 мл/мин
Градиент: 0,0 мин 2%B, 0,3-6,5 мин 2-98%B, 6,5-7,5 мин 98%B, 7,5-8,0 мин 5-98%B

2minLowpH:

Колонка: Waters Acquity CSH 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм
Температура: 50°C
Подвижная фаза: А: Вода +0,1% муравьиной кислоты
В: Ацетонитрил +0,1% муравьиной кислоты
Скорость потока: 1,0 мл/мин
Градиент: 0,0 мин 5%B, 0,2-1,3 мин 5-98%B, 1,3-1,55 мин 98%B, 1,55-1,6 мин 98-5%B

10minLowpH:

Колонка: Waters Acquity CSH 1,7 мкм, 2,1 × 100 мм
Температура: 50°C
Подвижная фаза: А: Вода +0,1% муравьиной кислоты
В: Ацетонитрил +0,1% муравьиной кислоты
Скорость потока: 0,7 мл/мин
Градиент: 0,0 мин 2%B, 0,5-8,0 мин 2-98%B, 8,0-9,0 мин 98%B, 9,0-9,1 мин 98-2%B

2minLowpHv02:

Колонка: Waters Acquity CSH 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм
Температура: 50°C
Подвижная фаза: А: Вода +0,1% ТФУ
В: Ацетонитрил +0,1% ТФУ
Скорость потока: 1,0 мл/мин
Градиент: 0,0 мин 5%B, 0,2-1,55 мин 5-98%B, 1,55-1,75 мин 98%B, 1,75-1,8 мин 98-5%B

2minHighpHv03:

035256

Колонка: Waters Acquity CSH 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм
Температура: 50°C
Подвижная фаза: А: Вода +0,1% аммиака
В: Ацетонитрил +0,1% аммиака
Скорость потока: 1,0 мл/мин
Градиент: 0,0 мин 5%B, 0,2-1,8 мин 5-98%B, 1,8-2,1 мин 98%B, 2,1-2,3 мин 98-5%B

8minLowpHv01:

Колонка: Waters Acquity CSH 1,7 мкм, 2,1 × 100 мм
Температура: 50°C
Подвижная фаза: А: Вода +0,1% муравьиной кислоты
В: Ацетонитрил +0,1% муравьиной кислоты
Скорость потока: 0,7 мл/мин
Градиент: 0,0 мин 2%B, 0,3-6,5 мин 2-98%B, 6,5-7,5 мин 98%B, 7,5-8,0 мин 5-98%B

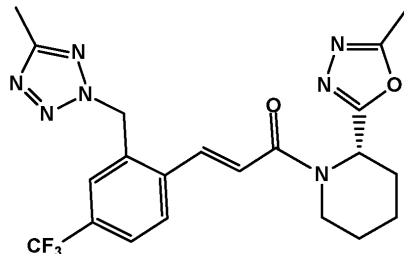
Сокращения.

ВОС	третичный бутил карбокси
шир.	широкий
д	дублет
дд	дублет дублетов
ДСМ	дихлорметан
DIPEA	диэтилизопропиламин
DMA	N,N-диметилформаид
DME	1,4-диметоксиэтан
DMF	N,N-диметилформаид
DMCO	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
ч	час (ы)
ЖХВД	жидкостная хроматография высокого давления
ЖХ-МС	жидкостная хроматография и масс спектрометрия
MeOH	метанол
MS	масс спектрометрия
м или мульт	мультиплет
мг	миллиграмм
мин	минуты
мл	миллилитр

ММОЛЬ	МИЛЛИМОЛЬ
МТВЕ	трет-бутилметиловый эфир
m/z	отношение массы к заряду
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
м.д.	миллионные доли
rac	рацемический
Rt	время удерживания
c	синглет
t	триплет
ТВМЕ	трет-бутилметиловый эфир
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран

Примеры получения.

Пример 1. (S,E)-1-(2-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он

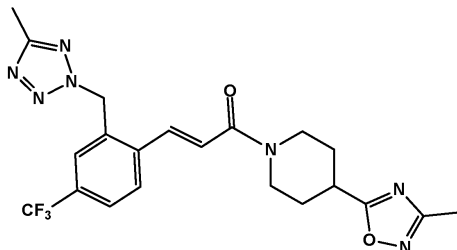


(E)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение АВ) (100 мг, 0,320 ммоль) и (S)-2-метил-5-(пиперидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение В) (59 мг, 0,352 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,28 мл, 1,60 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,374 мл, 0,641 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t=1,26 мин; [M+H]⁺ 462,4. Метод 2minLowpHv03.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,10 (1H, м), 7,90-7,78 (3H, м), 7,36 (1H, д), 6,11 (2H, с), 5,99 (0,6H, м), 5,89 (0,4H, м), 4,46 (0,4H, м), 4,20 (0,6H, м), 3,11 (0,4H, м), 2,49 (3H, с), 2,40 (3H, с), 2,33-2,18 (1H, м), 1,83 (1H, м), 1,75-1,60 (2H, м), 1,60-1,30 (2,6H, м).

Пример 2. (E)-1-(4-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он

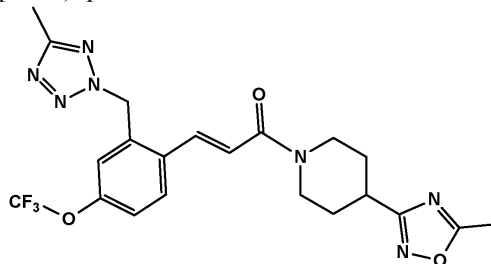


(E)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение АВ) (100 мг, 0,320 ммоль) и 3-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол (58,9 мг, 0,352 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,28 мл, 1,60 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,374 мл, 0,641 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,27 мин; [M+H]⁺ 462,3. Метод 2minLowpHv03.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,10 (1H, д), 7,89 (1H, с), 7,85-7,70 (2H, м), 7,29 (1H, д), 6,11 (2H, с), 4,38 (1H, м), 4,19 (1H, м), 3,32 (2H, м), 2,98 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,32 (3H, с), 2,09 (2H, м), 1,65 (2H, м).

Пример 3. (Е)-1-(4-(5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он

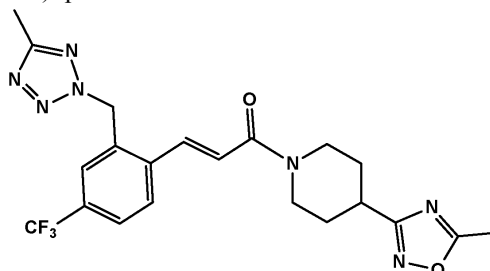


(Е)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметокси)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение АС) (100 мг, 0,305 ммоль) и 5-метил-3-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол (промежуточное соединение Е) (68,3 мг, 0,335 ммоль) помещали в колбу с сухим EtOAc (2 мл). К суспензии добавляли DIPEA (0,266 мл, 1,52 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в EtOAc) (0,356 мл, 0,609 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,28$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478,4. Метод 2minLowpHv03.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,00 (1H, д), 7,71 (1H, д), 7,43 (2H, м), 7,20 (1H, д), 6,08 (2H, с), 4,40 (1H, м), 4,20 (1H, м), 3,30 (H, м), 3,10 (H, м), 2,91 (1H, м), 2,58 (3H, с), 2,41 (3H, с), 1,99 (2H, м), 1,60 (2H, м).

Пример 4. (Е)-1-(4-(5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он

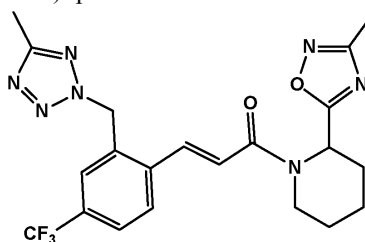


(Е)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение АВ) (100 мг, 0,320 ммоль) и 5-метил-3-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол (72 мг, 0,352 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,28 мл, 1,60 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,374 мл, 0,641 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,21$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462,4. Метод 2minLowpHv03.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,10 (1H, д), 7,89 (1H, с), 7,85-7,70 (2H, м), 7,29 (1H, д), 6,11 (2H, с), 4,40 (1H, м), 4,20 (1H, м), 3,30 (H, м), 3,10 (H, м), 2,95 (1H, м), 2,58 (3H, с), 2,41 (3H, с), 1,99 (2H, м), 1,60 (2H, м),

Пример 5. гас-(Е)-1-(2-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он

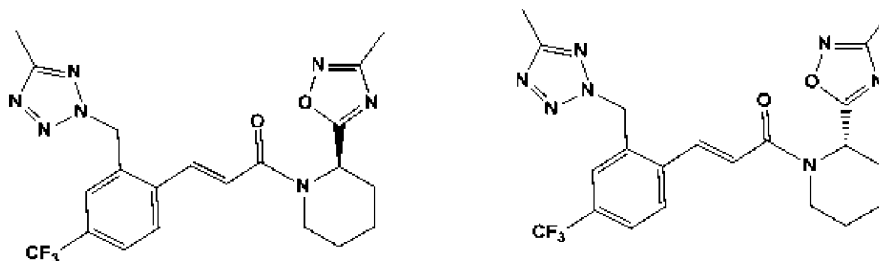


(Е)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение АВ) (200 мг, 0,641 ммоль) и гидрохлорид 3-метил-5-(пиперидин-2-ил)-1,2,4-

оксадиазола (143 мг, 0,705 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (4 мл). Добавляли DIPEA (0,559 мл, 3,20 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,748 мл, 1,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,36 мин; [M+H]⁺ 462,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 5а. (R,E)-1-(2-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он или пример 5b. (S,E)-1-(2-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



(R) изомер

или

(S) изомер

(rac)-(E)-1-(2-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он разделяли с помощью SFC хиральной хроматографии (CHIRALPAK IC 250×10 мм 5 мкм, 50% изопропанол в CO₂).

Пример 5а: (R,E)-1-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он или (S,E)-1-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он.

Первый элюируемый пик: SFC R_t = 3,66 мин;

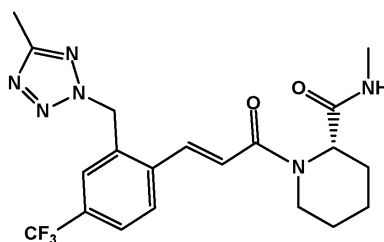
ЖХ-МС: R_t = 1,36 мин; [M+H]⁺ 462,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 5b: (R,E)-1-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он или (S,E)-1-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он.

Второй элюируемый пик: SFC R_t = 7,63 мин;

ЖХ-МС: R_t = 1,34 мин; [M+H]⁺ 462,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 6. (S,E)-N-Метил-1-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-2-карбоксамид

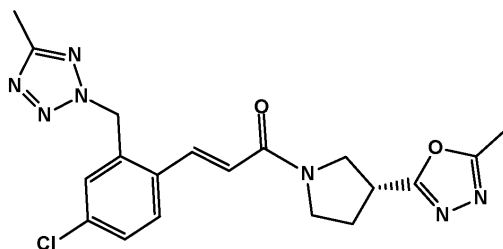


(E)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение АВ) (100 мг, 0,320 ммоль) и (S)-N-метилпиперидин-2-карбоксамид (промежуточное соединение ВС) (50 мг, 0,352 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,28 мл, 1,60 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,374 мл, 0,641 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t=1,15 мин; [M+H]⁺. Нет массового иона. Метод 2minLowpHv03.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,10 (1H, м), 7,89-7,71 (4H, м), 7,30 (0,6H, д), 7,18 (0,4H, д), 6,10 (2H, м), 5,08 (0,6H, м), 4,87 (0,4H, м), 4,41 (0,4H, м), 4,11 (0,6H, м), 3,31 (0,4H, м), 3,22 (0,6H, м), 2,61 (3H, д), 2,41 (3H, с), 2,28-2,12 (1H, м), 1,60 (2H, м), 1,49 (1H, м), 1,32 (2H, м).

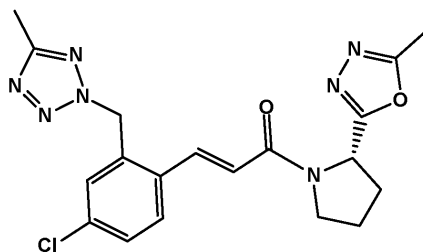
Пример 7. (R,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (100 мг, 0,359 ммоль) и (R)-2-метил-5-(пирролидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение ВА) (60 мг, 0,395 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,313 мл, 1,79 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,42 мл, 0,718 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,05 мин; [M+H]⁺ 414,3. Метод 2minLowpHv03.

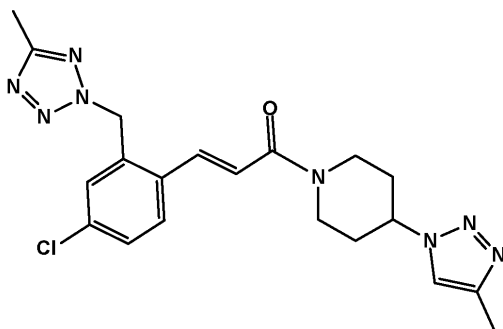
Пример 8. (S,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (100 мг, 0,359 ммоль) и (S)-2-метил-5-(пирролидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение ВВ) (60 мг, 0,395 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,313 мл, 1,79 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,42 мл, 0,718 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,09 мин; [M+H]⁺ 414,4. Метод 2minLowpHv03.

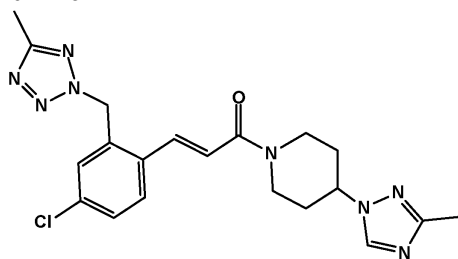
Пример 9. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (100 мг, 0,359 ммоль) и 4-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин (промежуточное соединение С) (66 мг, 0,395 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,313 мл, 1,79 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,42 мл, 0,718 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,09 мин; [M+H]⁺ 427,3. Метод 2minLowpHv03.

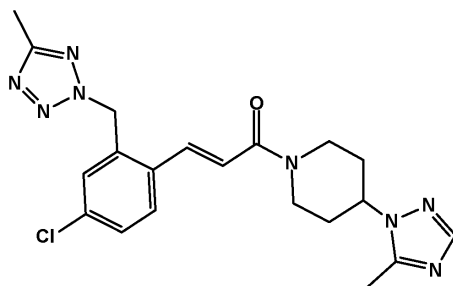
Пример 10. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (60 мг, 0,215 ммоль) и 4-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин (промежуточное соединение СА) (66 мг, 0,237 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (1 мл). Добавляли DIPEA (0,188 мл, 1,08 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,25 мл, 0,431 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,03 мин; [M+H]⁺ 427,6. Метод 2minLowpHv03.

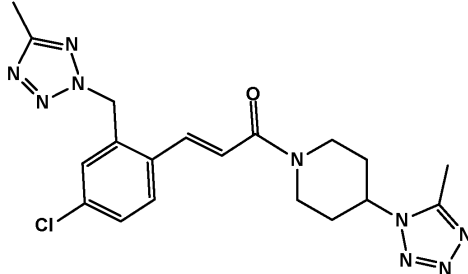
Пример 11. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (80 мг, 0,287 ммоль) и 4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин (промежуточное соединение СВ) (88 мг, 0,316 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (1 мл). Добавляли DIPEA (0,25 мл, 1,43 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,335 мл, 0,574 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,02 мин; [M+H]⁺ 427,5. Метод 2minLowpHv03.

Пример 12. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-1Н-тетразол-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

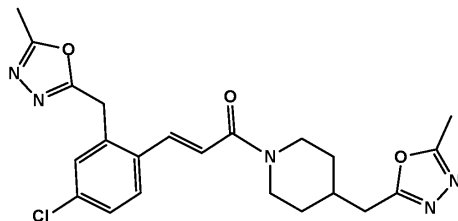


(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (50 мг, 0,179 ммоль) и 4-(5-метил-1Н-тетразол-1-ил)пиперидин (промежуточное соединение СС) (33 мг, 0,197 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (1 мл). Добавляли DIPEA (0,157 мл, 0,897 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,21 мл, 0,359 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заго-

ловке соединении;

ЖХ-МС: $R_t = 1,08$ мин; $[M+H]^+$ 428,6. Метод 2minLowpHv03.

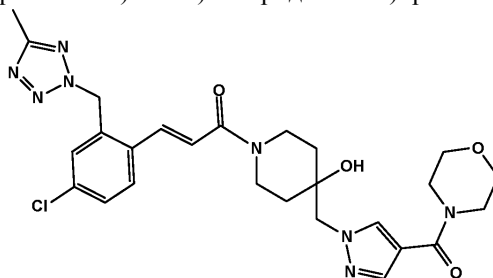
Пример 13. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение AD) (113 мг, 0,406 ммоль) и 2-метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение BD) (120 мг, 0,406 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,355 мл, 2,03 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,475 мл, 0,813 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединении;

ЖХ-МС: $R_t = 0,95$ мин; $[M+H]^+$ 442,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 14. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-гидрокси-4-((4-(морфолин-4-карбонил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. (Е)-Этил 1-((1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат.

(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (500 мг, 1,79 ммоль) и этил 1-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (промежуточное соединение D) (572 мг, 1,97 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (10 мл). Добавляли DIPEA (1,57 мл, 8,97 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (2,10 мл, 3,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединении;

ЖХ-МС: $R_t = 1,06$ мин; $[M+H]^+$ 514,7. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 2. (Е)-1-((1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота.

(Е)-Этил 1-((1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (стадия 1) (600 мг, 1,167 ммоль) помещали в колбу с EtOH (5 мл). Добавляли 2М NaOH (2,92 мл, 5,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. EtOH удаляли в вакууме и подкисляли с помощью 2М HCl (4 мл). Образовавшееся белое твердое вещество отфильтровали, промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: $R_t = 0,92$ мин; $[M+H]^+$ 486,5. Метод 2minLowpHv03.

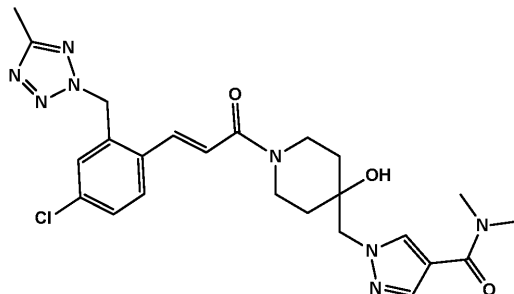
Стадия 3. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-гидрокси-4-((4-(морфолин-4-карбонил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

(Е)-1-((1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (стадия 2) (100 мг, 0,206 ммоль) и морфолин (53,8 мг, 0,617 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,216 мл, 1,235 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,240 мл, 0,412 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Ор-

ганическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 0,92$ мин; $[M+H]^+$ 555,7. Метод 2minLowpHv03.

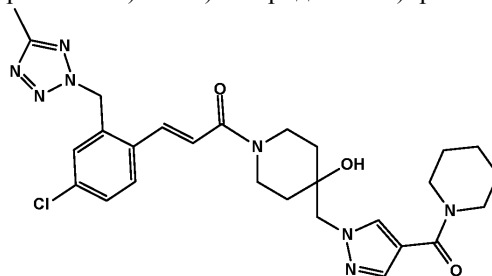
Пример 15.: (E)-1-((1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-N,N-диметил-1Н-пиразол-4-карбоксамид



(E)-1-((1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (пример 14, стадия 2) (100 мг, 0,206 ммоль) и гидрохлорид диметиламина (50,3 мг, 0,617 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,216 мл, 1,235 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,240 мл, 0,412 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 0,92$ мин; $[M+H]^+$ 513,4. Метод 2minLowpHv03.

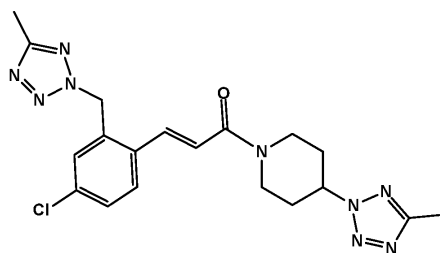
Пример 16. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-гидрокси-4-((4-(пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(E)-1-((1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (пример 14, стадия 2) (100 мг, 0,206 ммоль) и пиперидин (52,6 мг, 0,617 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,216 мл, 1,235 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,240 мл, 0,412 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,02$ мин; $[M+H]^+$ 553,6. Метод 2minLowpHv03.

Пример 17. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

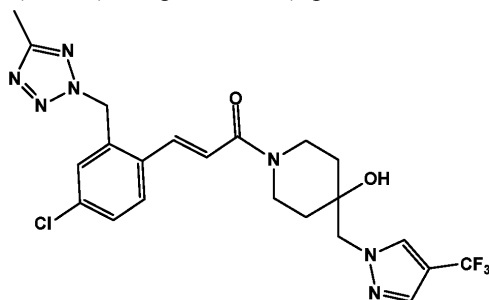


(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (100 мг, 0,359 ммоль) и 4-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)пиперидин (промежуточное соединение CD) (66 мг, 0,395 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,31 мл, 1,79

ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,42 мл, 0,718 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,16 мин; [M+H]⁺ 428,4. Метод 2minLowpHv03.

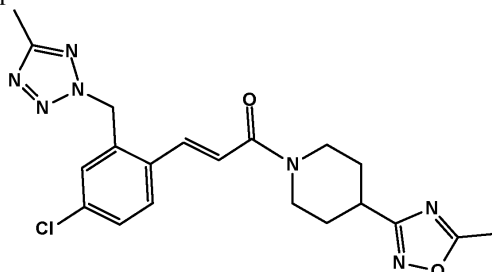
Пример 18. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(4-гидрокси-4-((4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (150 мг, 0,538 ммоль) и 4-((4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-4-ол (промежуточное соединение DA) (154 мг, 0,538 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (3 мл). Добавляли DIPEA (0,47 мл, 2,69 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,63 мл, 1,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,14 мин; [M+H]⁺ 510,6. Метод 2minLowpHv03.

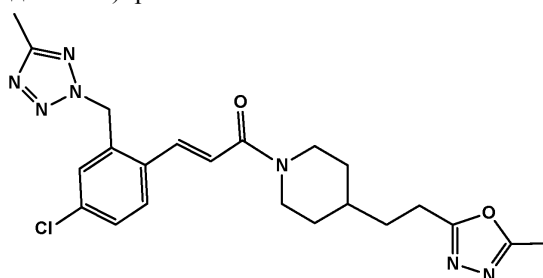
Пример 19. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (100 мг, 0,359 ммоль) и 5-метил-3-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол (промежуточное соединение E) (66 мг, 0,395 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,31 мл, 1,79 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,42 мл, 0,718 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,18 мин; [M+H]⁺ 428,5. Метод 2minLowpHv03.

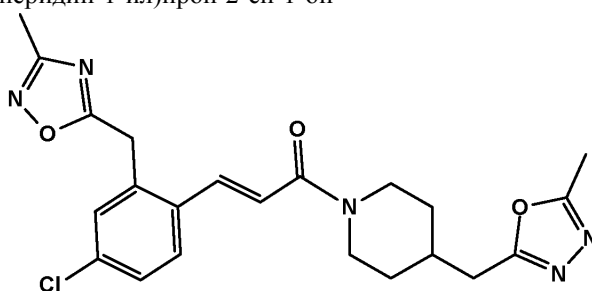
Пример 20. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (100 мг, 0,359 ммоль) и 2-метил-5-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение ВЕ) (105 мг, 0,538 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,31 мл, 1,79 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,42 мл, 0,718 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,16 мин; [M+H]⁺ 456,5. Метод 2minLowpHv03.

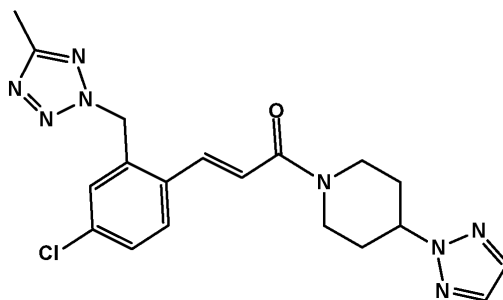
Пример 21. (Е)-3-(4-Хлор-2-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(Е)-3-(4-Хлор-2-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение АЕ) (100 мг, 0,359 ммоль) и 2-метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение ВD) (147 мг, 0,359 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,313 мл, 1,79 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,419 мл, 0,718 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,03 мин; [M+H]⁺ 442,3. Метод 2minLowpHv03.

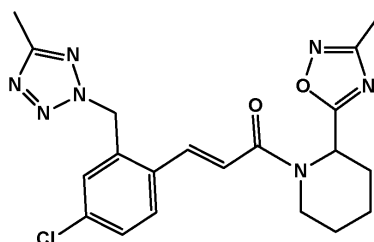
Пример 22. (Е)-1-(4-(2Н-1,2,3-Триазол-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-он



(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (100 мг, 0,359 ммоль) и 4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиперидин (промежуточное соединение СЕ) (65 мг, 0,431 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,31 мл, 1,79 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,42 мл, 0,718 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,23 мин; [M+H]⁺ 413,5. Метод 2minLowpHv03.

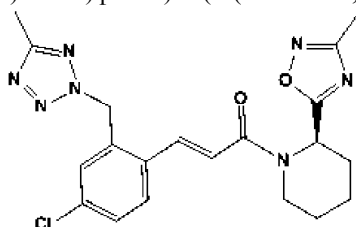
Пример 23. (rac)-(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



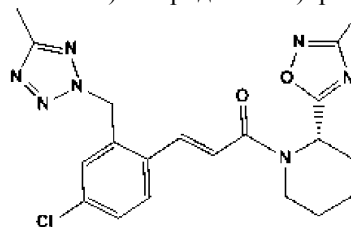
(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (250 мг, 0,897 ммоль) и 3-метил-5-(пиперидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол (165 мг, 0,987 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (5 мл). Добавляли DIPEA (0,783 мл, 4,49 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (1,05 мл, 1,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,28 мин; [M+H]⁺ 428,5. Метод 2minLowpHv03.

Пример 23а. (R)- или (S)-(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он и пример 23б. (R)- или (S)-(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(R)-стереоизомер



(S)-стереоизомер

(rac)-(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (пример 23) разделяли с помощью SFC хиральной хроматографии (CHIRALPAK IC 250 × 10 мм 5 мкм, 50% метанол в CO₂).

Пример 23а: (R)- или (S)-(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Первый элюируемый пик:

SFC R_t = 4,94 мин;

ЖХ-МС: R_t = 1,28 мин; [M+H]⁺ 428,5. Метод 2minLowpHv03.

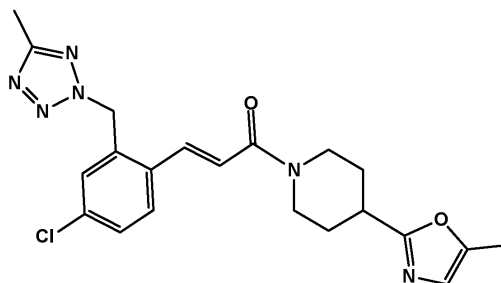
Пример 23б: (R)- или (S)-(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Второй элюируемый пик:

SFC R_t = 6,67 мин;

ЖХ-МС: R_t = 1,28 мин; [M+H]⁺ 428,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 24. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метилоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

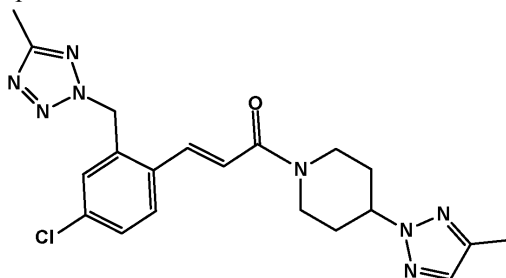


(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (150 мг, 0,538 ммоль) и 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)оксазол (промежуточное соединение СI) (131 мг, 0,646 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (3 мл). Добавляли DIPEA (0,47 мл, 2,69 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,63 мл, 1,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на си-

ликагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,10$ мин; $[M+H]^+$ 427,2. Метод 2minLowpHv03.

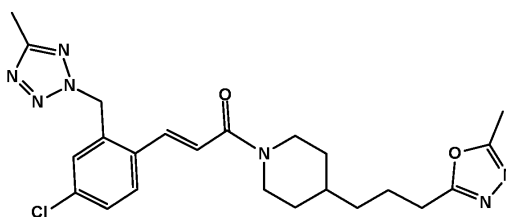
Пример 25. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (100 мг, 0,359 ммоль) и 4-(4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиперидин (промежуточное соединение СJ) (66 мг, 0,395 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,313 мл, 1,79 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,42 мл, 0,718 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (2 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,23$ мин; $[M+H]^+$ 427,4. Метод 2minLowpHv03.

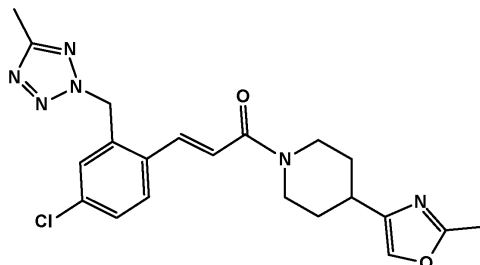
Пример 26. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (100 мг, 0,359 ммоль) и 2-метил-5-(3-(пиперидин-4-ил)пропил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение ВF) (113 мг, 0,538 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,31 мл, 1,79 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,42 мл, 0,718 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,25$ мин; $[M+H]^+$ 470,6. Метод 2minLowpHv03.

Пример 27. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(2-метилоксазол-4-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

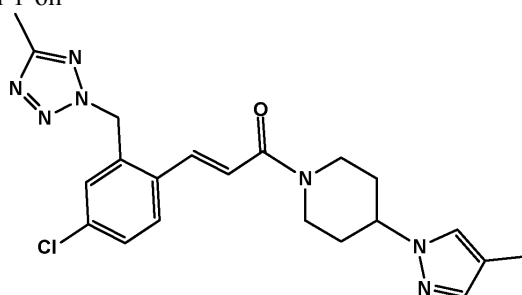


(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (100 мг, 0,359 ммоль) и 2-метил-4-(пиперидин-4-ил)оксазол (промежуточное соединение F) (98 мг, 0,395 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,31 мл, 1,79 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,42 мл, 0,718 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на си-

ликагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,19$ мин; $[M+H]^+$ 427,4. Метод 2minLowpHv03.

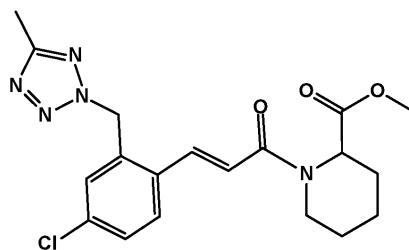
Пример 28. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (150 мг, 0,538 ммоль) и 4-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин (промежуточное соединение СН) (119 мг, 0,592 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (3 мл). Добавляли DIPEA (0,47 мл, 2,69 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,63 мл, 1,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,09$ мин; $[M+H]^+$ 426,3. Метод 2minLowpHv03.

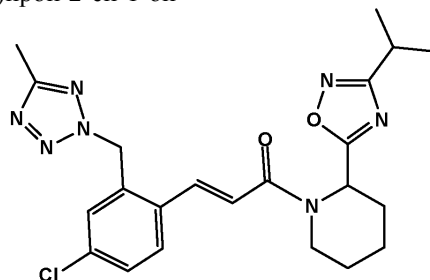
Пример 29. (E)-Метил 1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-2-карбоксилат



(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (500 мг, 1,79 ммоль) и метил пиперидин-2-карбоксилат (283 мг, 1,97 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (5 мл). Добавляли DIPEA (1,57 мл, 8,97 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (2,09 мл, 3,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,27$ мин; $[M+H]^+$ 404,5. Метод 2minLowpHv03.

Пример 30. (rac)-(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

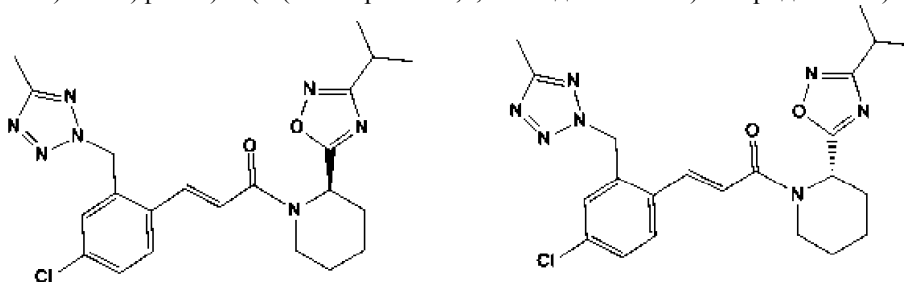


(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (250 мг, 0,897 ммоль) и 3-изопропил-5-(пиперидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол (193 мг, 0,987 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (5 мл). Добавляли DIPEA (0,783 мл, 4,49 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (1,05 мл, 1,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали,

и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,44$ мин; $[M+H]^+$ 456,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 30а. (R или S,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он, пример 30б. (R или S,E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(R)- стереизомер

(S)- стереизомер

(rac)-(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он разделяли с помощью SFC хиральной хроматографии (CHIRALPAK IC 250×10 мм 5 мкм, 50% метанол в CO₂).

Пример 30а: (R или S,E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Первый элюируемый пик:

SFC $R_t = 4,30$ мин; (CHIRALPAK IC 250×10 мм 5 мкм, 50% метанол в CO₂).

ЖХ-МС: $R_t = 1,44$ мин; $[M+H]^+$ 456,5. Метод 2minLowpHv03.

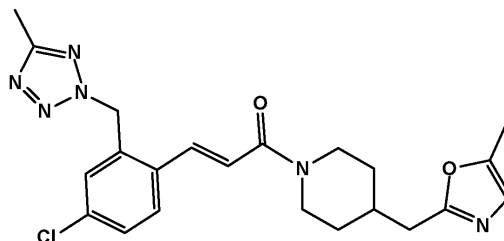
Пример 30б: (R или S,E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Второй элюируемый пик:

SFC $R_t = 5,35$ мин; (CHIRALPAK IC 250×10 мм 5 мкм, 50% метанол в CO₂).

ЖХ-МС: $R_t = 1,43$ мин; $[M+H]^+$ 456,5. Метод 2minLowpHv03.

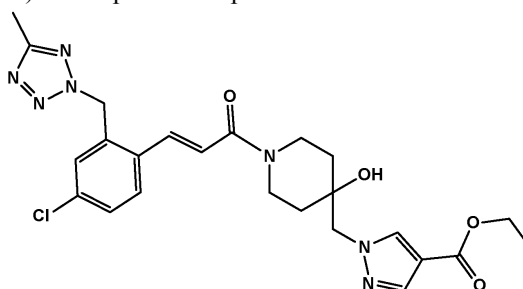
Пример 31. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метилоксазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (200 мг, 0,718 ммоль) и 5-метил-2-(пиперидин-4-илметил)оксазол (промежуточное соединение СG) (211 мг, 0,718 ммоль) помещали в колбу с ТГФ (5 мл). Добавляли DIPEA (0,627 мл, 3,59 ммоль), затем НАТУ (327 мг, 0,861 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,12$ мин; $[M+H]^+$ 441,5. Метод 2minLowpHv03.

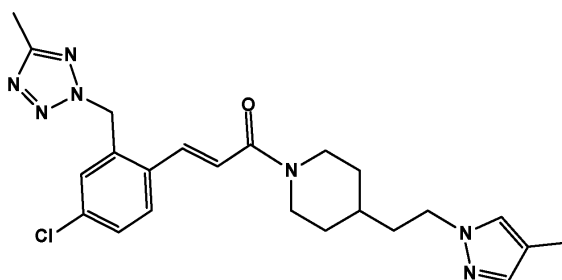
Пример 32. (E)-Этил 1-((1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Получение указанного в заголовке соединения описано в примере 14, стадия 1;

ЖХ-МС: $R_t = 1,06$ мин; $[M+H]^+$ 514,7. Метод 2minLowpHv03.

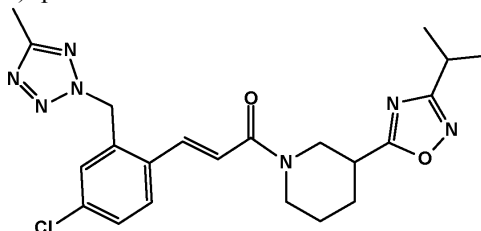
Пример 33. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(2-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (133 мг, 0,479 ммоль) и 4-(2-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)этил)пиперидин (промежуточное соединение CF) (110 мг, 0,479 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,42 мл, 2,39 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,63 мл, 1,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,29$ мин; $[M+H]^+$ 454,3. Метод 2minLowpHv03.

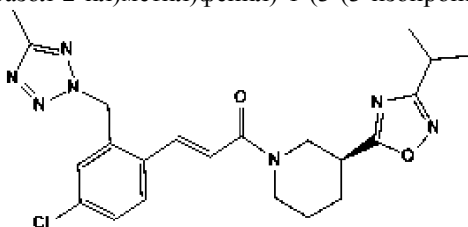
Пример 34. (рас)-(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(3-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



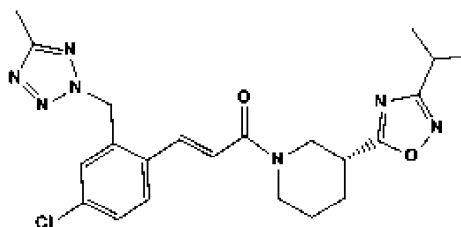
(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (250 мг, 0,897 ммоль) и 3-изопропил-5-(пиперидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (193 мг, 0,987 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (5 мл). Добавляли DIPEA (0,783 мл, 4,49 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (1,05 мл, 1,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,35$ мин; $[M+H]^+$ 456,5. Метод 2minLowpHv03.

Пример 34а. (R или S,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(3-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он, пример 34b. (R или S,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(3-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(S)- стереоизомер



(R)- стереоизомер

(рас)-(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(3-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он разделяли с помощью SFC хиральной хроматографии (CHIRALPAK IC 250×10 мм, 5 мкм, 45% изопропанол в CO_2).

Пример 34а: (R или S,E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(3-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Первый элюируемый пик:

SFC $R_t = 7,46$ мин; (CHIRALPAK IC 250×10 мм, 5 мкм, 45% изoproпанол в CO₂).

ЖХ-МС: $R_t = 1,35$ мин; $[M+H]^+$ 456,5. Метод 2minLowpHv03.

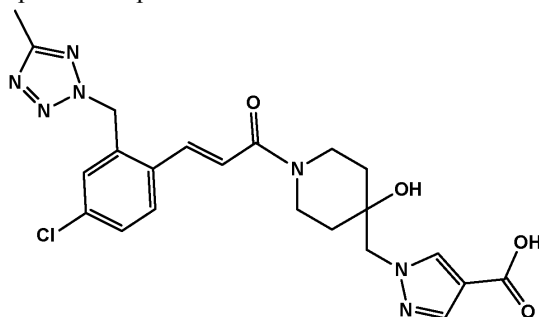
Пример 34b: (R или S,E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(3-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Второй элюируемый пик:

SFC $R_t = 9,08$ мин; (CHIRALPAK IC 250×10 мм, 5 мкм, 45% изoproпанол в CO₂).

ЖХ-МС: $R_t = 1,43$ мин; $[M+H]^+$ 456,5. Метод 2minLowpHv03.

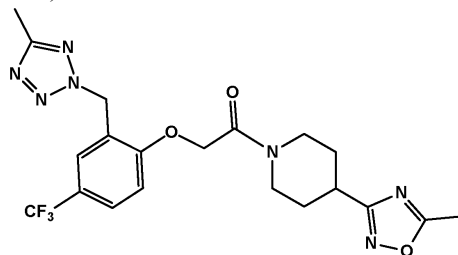
Пример 35. (E)-1-((1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



Получение указанного в заголовке соединения описано в примере 14, стадия 2;

ЖХ-МС: $R_t = 0,92$ мин; $[M+H]^+$ 486,5. Метод 2minLowpHv03.

Пример 36. 1-(4-(5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенокси)этанон



Стадия 1. 2-Гидрокси-5-(трифторметил)бензойная кислота.

2-Метокси-5-(трифторметил)бензойную кислоту (5,00 г, 22,71 ммоль) помещали в колбу с йодциклогексаном (29,4 мл, 227 ммоль) и ДМФ (25 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,70 (1H, с), 8,29 (1H, д), 7,80 (1H, дд), 7,15 (1H, д).

Стадия 2. 2-(Гидроксиметил)-4-(трифторметил)фенол.

2-Гидрокси-5-(трифторметил)бензойную кислоту (6,50 г, 31,5 ммоль) помещали в колбу с ТГФ (50 мл) и охлаждали на льду. Добавляли комплекс боран-тетрагидрофуран (47,3 мл, 47,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь осторожно гасили с помощью 1M HCl (50 мл) и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,80 (1H, с), 7,50 (1H, дд), 7,32 (1H, д), 7,00 (1H, д), 4,98 (2H, с), 2,23 (1H, шир. с).

Стадия 3. трет-Бутил 2-(2-(гидроксиметил)-4-(трифторметил)фенокси)ацетат.

2-(Гидроксиметил)-4-(трифторметил)фенол (4,70 г, 24,46 ммоль) помещали в колбу с сухим MeCN (100 мл). Добавляли трет-бутил 2-бромацетат (5,25 г, 26,9 ммоль), затем карбонат калия (16,9 г, 122 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. K₂CO₃ отфильтровали, промывали MeCN и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (1H, д), 7,58 (1H, дд), 7,01 (1H, д), 5,30 (1H, т), 4,81 (2H, с), 4,60 (2H, д), 1,41 (9H, с).

Стадия 4. трет-Бутил 2-(2-(бромметил)-4-(трифторметил)фенокси)ацетат.

трет-Бутил 2-(2-(гидроксиметил)-4-(трифторметил)фенокси)ацетат (1,00 г, 3,27 ммоль) помещали в

колбу с сухим MeCN (25 мл). Добавляли трифенилфосфин (1,28 г, 4,90 ммоль), затем гексабромацетон (0,868 г, 1,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, и очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-40% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87 (1H, д), 7,69 (1H, дд), 7,11 (1H, д), 4,91 (2H, с), 4,72 (2H, с), 1,43 (9H, с).

Стадия 5. трет-Бутил 2-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенокси)ацетат.

трет-Бутил 2-(2-(бромметил)-4-(трифторметил)фенокси)ацетат (1,20 г, 3,25 ммоль) помещали в колбу с сухим DMF (10 мл). Добавляли 5-метил-2H-тетразол (0,41 г, 4,88 ммоль), затем карбонат калия (0,90 г, 6,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение и побочный продукт трет-бутил 2-(2-((5-метил-1H-тетразол-1-ил)метил)-4-(трифторметил)фенокси)ацетат;

ЖХ-МС: R_t = 1,42 мин; [M+H]⁺ 373,6. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 6. 2-(2-((5-Метил-2H-тетразол-2-ил) метил)-4-(трифторметил)фенокси)уксусная кислота.

трет-Бутил 2-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенокси)ацетат (260 мг, 0,70 ммоль) помещали в колбу с сухим DCM (2 мл). Добавляли TФУ (0,54 мл, 6,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: R_t = 1,10 мин; [M+H]⁺ 317,2. Метод 2minLowpHv03.

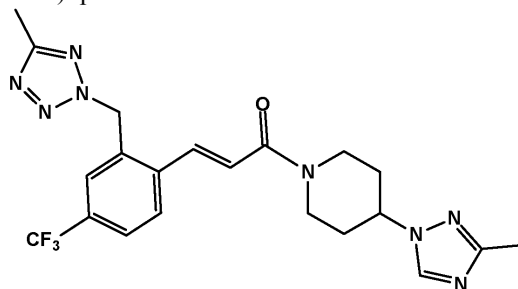
Стадия 7. 1-(4-(5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенокси)этанон.

2-(2-((5-Метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенокси)уксусная кислота (50 мг, 0,158 ммоль) и 5-метил-3-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол (промежуточное соединение E) (35,4 мг, 0,174 ммоль) помещали в колбу с сухим EtOAc (1 мл). К суспензии добавляли DIPEA (0,138 мл, 0,79 ммоль), затем медленно прибавляли TЗР® (50% в EtOAc) (0,185 мл, 0,316 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,21 мин; [M+H]⁺ 466,3. Метод 2minLowpHv03.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,75 (1H, д), 7,70 (1H, д), 7,19 (1H, д), 5,91 (2H, с), 5,07 (2H, м), 4,21 (1H, м), 3,72 (1H, м), 3,18 (1H, м), 3,09 (1H, м), 2,82 (1H, м), 2,58 (3H, с), 2,42 (3H, с), 1,91 (2H, м), 1,68 (1H, м), 1,50 (1H, м).

Пример 37. (E)-1-(4-(3-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



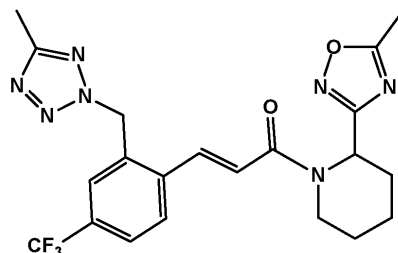
(E)-3-(2-((5-Метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение АВ) (180 мг, 0,576 ммоль) и 4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин (промежуточное соединение СА) (101 мг, 0,605 ммоль) помещали в колбу с сухим EtOAc (4 мл). К суспензии добавляли DIPEA (0,503 мл, 2,88 ммоль), затем медленно прибавляли TЗР® (50% в EtOAc) (0,673 мл, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,10 мин; [M+H]⁺ 461,0. Метод 2minLowpHv03.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,41 (1H, с), 8,11 (1H, д), 7,90-7,73 (3H, м), 7,31 (1H, д), 6,11 (2H, с),

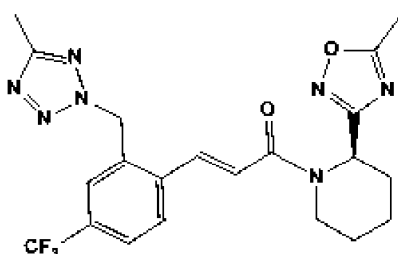
4,51 (2H, м), 4,30 (1H, м), 3,25 (1H, м), 2,89 (1H, м), 2,42 (3H, с), 2,23 (3H, с), 2,09 (2H, м), 1,70 (2H, м).

Пример 38. (rac)-(E)-1-(2-(5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он

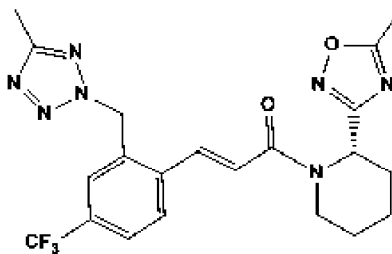


Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 36, стадия 7, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и гидрохлорида 5-метил-3-(пиперидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола.

Пример 38а. (R или S,E)-1-(2-(5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он и пример 38b. (R или S,E)-1-(2-(5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



(R)- стереоизомер



(S)- стереоизомер

(rac)-(E)-1-(2-(5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он разделяли с помощью SFC хиральной хроматографии (CHIRALPAK IC 250×10 мм 5 мкм, 45% изопропанол в CO₂).

Пример 38а: (R или S,E)-1-(2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он.

Первый элюируемый пик:

SFC R_t = 3,61 мин;

ЖХ-МС: R_t = 1,34 мин; [M+H]⁺ 462,2. Метод 2minLowpHv03.

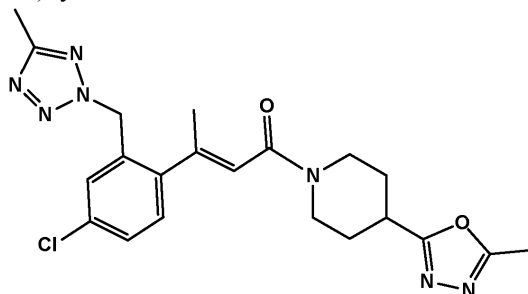
Пример 38b: (R или S,E)-1-(2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он.

Второй элюируемый пик:

SFC R_t = 6,34 мин; (CHIRALPAK IC 250×10 мм 5 мкм, 45% изопропанол в CO₂).

ЖХ-МС: R_t = 1,32 мин; [M+H]⁺ 462,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 39. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-он



Стадия 1. 4-Хлор-N-метокси-N-метил-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)бензамид.

4-Хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)бензойную кислоту (промежуточное соединение АG, стадия 4) (1,50 г, 5,94 ммоль) помещали в колбу с ТГФ (30 мл), НАТУ (2,48 г, 6,53 ммоль) и затем добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (0,724 г, 7,42 ммоль), затем медленно прибавляли триэтиламин (5,18 мл, 29,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и 1M NaOH. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли

в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,04$ мин; $[M+H]^+$ 296,1. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 2. 1-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)этанон.

4-Хлор-N-метокси-N-метил-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)бензамид (1,70 г, 5,75 ммоль) помещали в колбу с ТГФ (25 мл) и охлаждали до температуры -78°C . Затем добавляли метилмагний бромид (3М в эфире) (3,83 мл, 11,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 30 мин и затем давали опять нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой и распределяли между эфиром (200 мл) и 1М HCl (100 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение.

Стадия 3. (E)-Этил-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)бут-2-еноате, NaH (60% в масле) (299 мг, 7,48 ммоль) суспендировали в сухом ТГФ (15 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли триэтил фосфоноацетат (1,80 мл, 8,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. Медленно добавляли раствор 1-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)этанола (750 мг, 2,99 ммоль) в ТГФ (5 мл) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-10% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,40$ мин; $[M+H]^+$ 321,5. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 4. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)бут-2-еновой кислоты.

(E)-Этил 3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)бут-2-еноат (250 мг, 0,78 ммоль) помещали в колбу с EtOH (4 мл). Добавляли 2М NaOH (1,95 мл, 3,90 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. EtOH удаляли в вакууме, реакционную смесь подкисляли с помощью 2М HCl (3 мл) и распределяли между DCM (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу пропускали через разделитель фаз и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

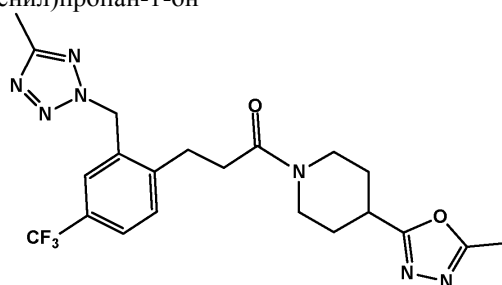
ЖХ-МС: $R_t = 1,14$ мин; $[M+H]^+$ 293,5. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 5. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-он.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 36, стадия 7, исходя из (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)бут-2-еновой кислоты и 2-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение BG);

ЖХ-МС: $R_t = 1,13$ мин; $[M+H]^+$ 444,1. Метод 2minLowpHv03.

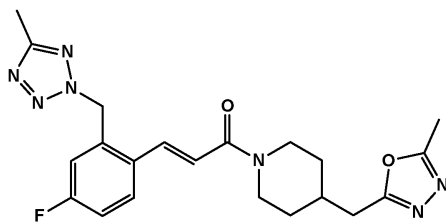
Пример 40. 1-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)пропан-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 36, стадия 7, исходя из 3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)пропановой кислоты (промежуточное соединение AF) и 2-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение BG);

ЖХ-МС: $R_t = 1,16$ мин; $[M+H]^+$ 464,6. Метод 2minLowpHv03.

Пример 41. (E)-3-(4-Фтор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. 2-(2-Бром-5-фторбензил)-5-метил-2Н-тетразол.

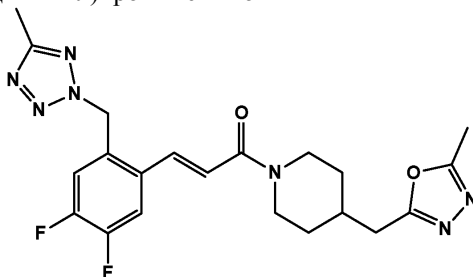
2-(2-Бром-5-фторбензил)-5-метил-2Н-тетразол получали таким же способом, что и промежуточное соединение А, стадия 1, исходя из 1-бром-2-(бромметил)-4-фторбензола и 5-метил-1Н-тетразола. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-50% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение.

Стадия 2. (Е)-3-(4-Фтор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

2-(2-Бром-5-фторбензил)-5-метил-2Н-тетразол (104 мг, 0,383 ммоль), диацетат палладия (7,16 мг, 0,032 ммоль) и три-о-толилфосфин (9,70 мг, 0,032 ммоль) помещали в колбу. Добавляли 1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение G) (75 мг, 0,319 ммоль), растворенный в сухом дегазированном ДМФ (2 мл), затем триэтиламин (0,133 мл, 0,956 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение ночи. Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 18 ч и затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 0,95 мин; [M+H]⁺ 426,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 42. (Е)-3-(4,5-дифтор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. 1-Бром-2-(бромметил)-4,5-дифторбензол.

1-Бром-2-(бромметил)-4,5-дифторбензол получали таким же способом, что и промежуточное соединение АС, стадия 1, исходя из 1-бром-2-(бромметил)-4,5-дифторбензола. Реакционную смесь фильтровали для удаления сукцинимидного побочного продукта, растворитель удаляли в вакууме и продукт использовали сырым на следующей стадии.

Стадия 2. 2-(2-Бром-4,5-дифторбензил)-5-метил-2Н-тетразол.

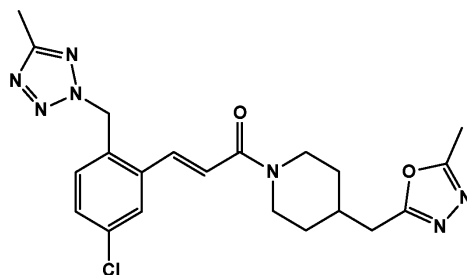
2-(2-Бром-4,5-дифторбензил)-5-метил-2Н-тетразол получали таким же способом, что и промежуточное соединение А, стадия 1, исходя из 1-бром-2-(бромметил)-4-фторбензола и 5-метил-1Н-тетразола. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-50% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение.

Стадия 3. (Е)-3-(4,5-Дифтор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 41, стадия 2, исходя из 2-метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение G) и 2-(2-бром-4,5-дифторбензил)-5-метил-2Н-тетразола;

ЖХ-МС: R_t = 0,98 мин; [M+H]⁺ 444,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 43. (Е)-3-(5-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. 2-Бром-1-(бромметил)-4-хлорбензол.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение АС, стадия 1, исходя из 2-бром-4-хлор-1-метилбензола.

Стадия 2. 2-(2-Бром-4-хлорбензил)-5-метил-2Н-тетразол.

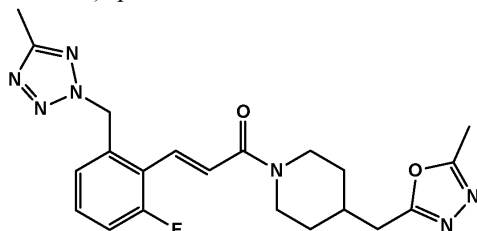
2-(2-Бром-4-хлорбензил)-5-метил-2Н-тетразол получали таким же способом, что и промежуточное соединение А, стадия 1, исходя из 2-бром-1-(бромметил)-4-хлорбензола и 5-метил-1Н-тетразола. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-50% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение.

Стадия 3. (Е)-3-(5-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 41, стадия 2, исходя из 2-метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение G) и 2-(2-бром-4-хлорбензил)-5-метил-2Н-тетразола;

ЖХ-МС: $R_t = 1,02$ мин; $[M+H]^+$ 442,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 44. (Е)-3-(2-Фтор-6-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. 2-Бром-1-(бромметил)-3-фторбензол.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение АС, стадия 1, исходя из 2-бром-1-фтор-3-метилбензола.

Стадия 2. 2-(2-Бром-3-фторбензил)-5-метил-2Н-тетразол.

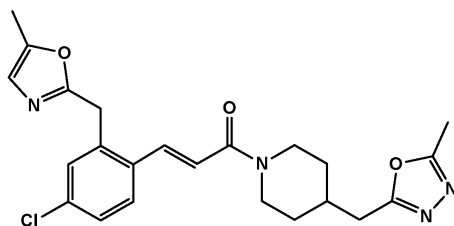
2-(2-Бром-3-фторбензил)-5-метил-2Н-тетразол получали таким же способом, что и промежуточное соединение А, стадия 1, исходя из 2-бром-1-(бромметил)-3-фторбензола и 5-метил-1Н-тетразола. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-50% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение.

Стадия 3. (Е)-3-(2-Фтор-6-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 41, стадия 2, исходя из 2-метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение G) и 2-(2-бром-3-фторбензил)-5-метил-2Н-тетразола;

ЖХ-МС: $R_t = 0,94$ мин; $[M+H]^+$ 426,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 45. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метилоксазол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. 2-(2-Бром-5-хлорфенил)-N-(проп-2-ин-1-ил)ацетамид.

К перемешиваемому раствору 2-(2-бром-5-хлорфенил)уксусной кислоты (23 г, 92 ммоль) в этилацетате (160 мл) в атмосфере азота добавляли DIPEA (40,3 мл, 230 ммоль). Раствор охлаждали до температуры 5°C (ледяная баня) и добавляли проп-2-ин-1-амин (7,09 мл, 111 ммоль). К этой перемешиваемой суспензии добавляли по каплям ТЗР® (50% в EtOAc) (81 мл, 138 ммоль), поддерживая температуру ниже

20°C в процессе добавления. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем гасили путем добавления воды, получая густой не совсем белый остаток. Его отфильтровали в вакууме, промывали водой, затем насыщенным водным раствором NaHCO₃. Остаток суспендировали в диэтиловом эфире (300 мл), отфильтровали в вакууме, промывали изогексаном и затем сушили в вакуумной печи при температуре 40°C, получая указанное в заголовке соединение.

Стадия 2. 2-(2-Бром-5-хлорбензил)-5-метилоксазол.

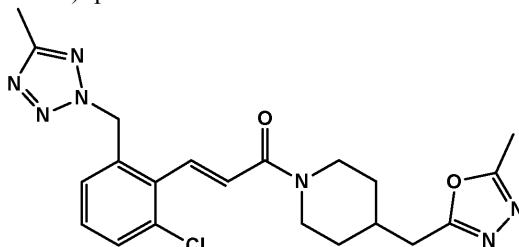
2-(2-Бром-5-хлорфенил)-N-(проп-2-ин-1-ил)ацетамид (22 г, 77 ммоль) растворяли в диоксане (256 мл). Добавляли трифторметансульфовую кислоту (6,82 мл, 77 ммоль) и реакционную смесь нагревали до температуры 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и затем нейтрализовали с помощью 2M NaOH. 50% Диоксана удаляли в вакууме и водную эмульсию экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические фазы промывали водой (×2) и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 10% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение.

Стадия 3. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метилоксазол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 41, стадия 2, исходя из 2-метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение G) и 2-(2-бром-5-хлорбензил)-5-метилоксазола;

ЖХ-МС: R_t = 1,18 мин; [M+H]⁺ 441,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 46. (E)-3-(2-Хлор-6-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. 2-Бром-1-(бромметил)-3-хлорбензол.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение AC, стадия 1, исходя из 2-бром-1-хлор-3-метилбензола.

Стадия 2. 2-(2-Бром-3-хлорбензил)-5-метил-2Н-тетразол.

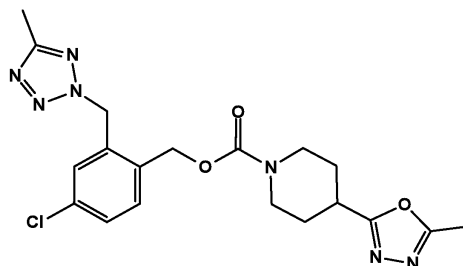
2-(2-Бром-3-хлорбензил)-5-метил-2Н-тетразол получали таким же способом, что и промежуточное соединение A, стадия 1, исходя из 2-бром-1-(бромметил)-3-хлорбензола и 5-метил-1Н-тетразола. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-50% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение.

Стадия 3. (E)-3-(2-Хлор-6-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 41, стадия 2, исходя из 2-метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение G) и 2-(2-бром-3-хлорбензил)-5-метил-2Н-тетразола;

ЖХ-МС: R_t = 0,98 мин; [M+H]⁺ 442,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 47. 4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)бензил 4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат

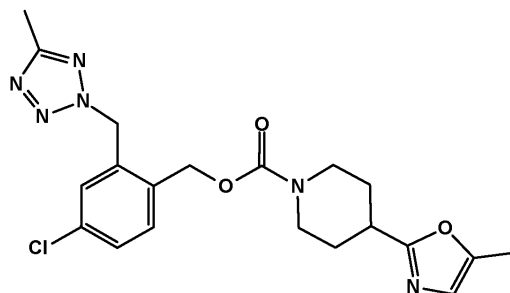


2-Метил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение BG) (77 мг, 0,463 ммоль) добавляли к раствору 4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)бензил 1Н-имидазол-1-карбоксилата (промежуточное соединение AG) (140 мг, 0,421 ммоль) в ДМФ (2 мл). Добавляли DIPEA (0,147 мл, 0,841 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100%

(10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,15$ мин; $[M+H]^+$ 432,2. Метод 2minLowpHv03.

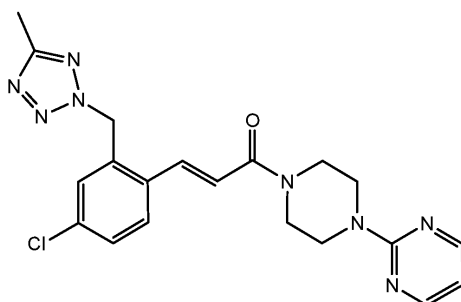
Пример 48. 4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)бензил 4-(5-метилоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 47, исходя из 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)оксазола (промежуточное соединение CI) и 4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)бензил 1Н-имидазол-1-карбоксилата (промежуточное соединение AG);

ЖХ-МС: $R_t = 1,29$ мин; $[M+H]^+$ 431,5. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.1. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

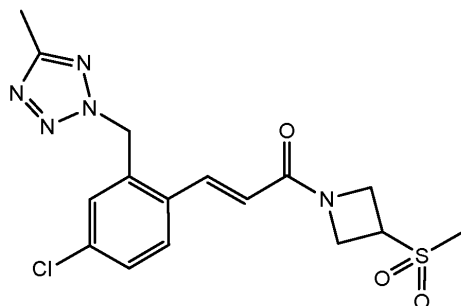


(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (27,9 мг, 0,100 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Этот раствор добавляли к НАТУ (46 мг, 0,120 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. В сосуд, содержащий 2-(пиперазин-1-ил)пиримидин (16,4 мг, 0,100 ммоль), добавляли триэтиламин (1 мл) в ДМФ (1 мл). В сосуд, содержащий активированную кислоту, добавляли амин и реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Сырой образец очищали путем обращенно-фазовой препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: $R_t = 1,23$ мин; $[M+H]^+$ 425,2. Метод 2minLowpHv03.

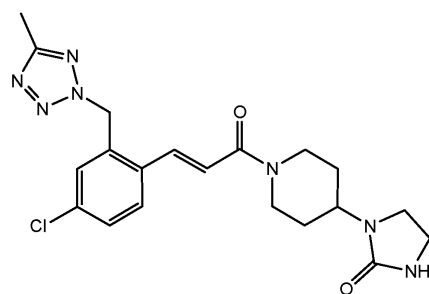
Примеры 49.2-49.20 и примеры 49.22-49.30 были проведены подобным образом, что и пример 49.1, исходя из (Е)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) и коммерчески доступного амина.

Пример 49.2. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



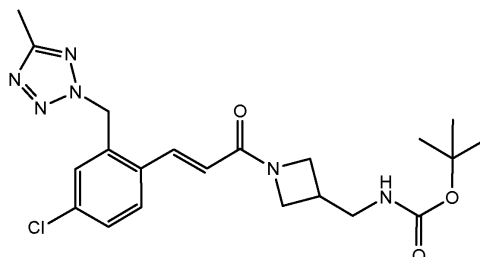
ЖХ-МС: $R_t = 1,21$ мин; $[M+H]^+$ 396,1. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.3. (Е)-1-(1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)имидазолидин-2-он



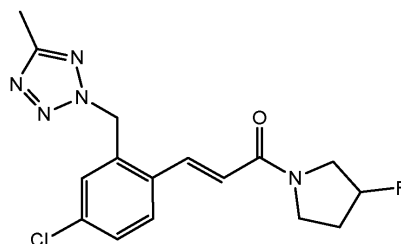
ЖХ-МС: $R_t = 1,22$ мин; $[M+H]^+$ 430,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.4. (Е)-трет-Бутил ((1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)азетидин-3-ил)метил)карбамат



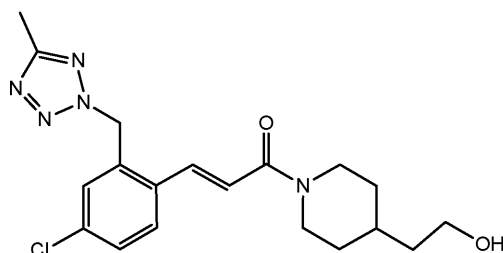
ЖХ-МС: $R_t = 1,12$ мин; $[M+H]^+$ 391,4 (потеря трет-бутильной группы в MS). Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.5. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(3-фторпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



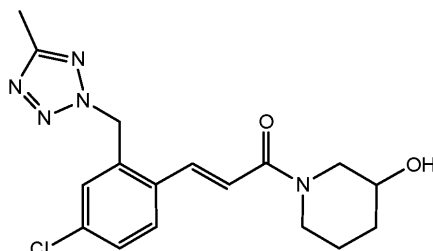
ЖХ-МС: $R_t = 1,01$ мин; $[M+H]^+$ 350,1. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.6. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



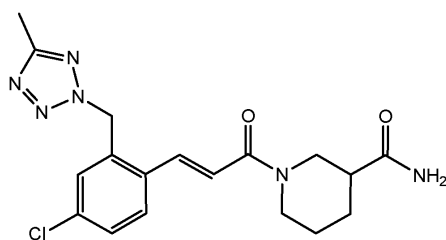
ЖХ-МС: $R_t = 1,20$ мин; $[M+H]^+$ 390,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.7. (Е)-1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-3-карбоксамид



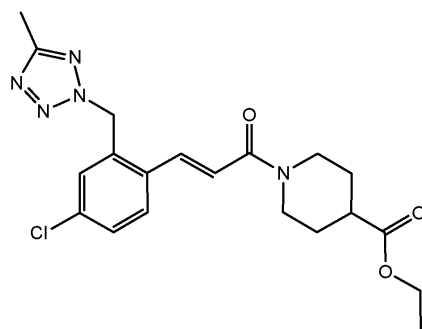
ЖХ-МС: $R_t = 1,17$ мин; $[M+H]^+$ 362,1. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.8. (Е)-1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-3-карбоксамид



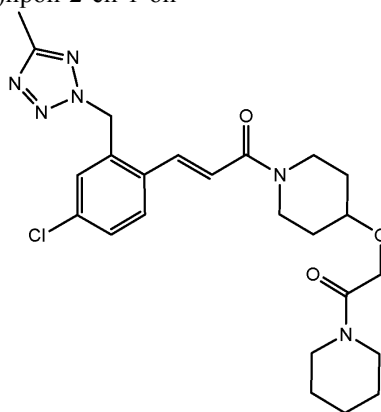
ЖХ-МС: $R_t = 1,14$ мин; $[M+H]^+$ 389,1. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.9. (Е)-Этил 1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбоксилат



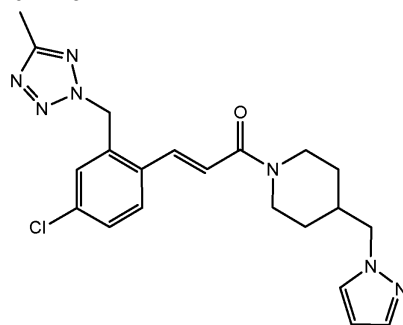
ЖХ-МС: $R_t = 1,31$ мин; $[M+H]^+$ 418,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.10. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этокси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



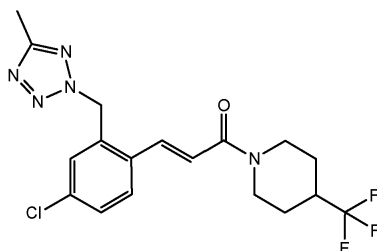
ЖХ-МС: $R_t = 1,09$ мин; $[M+H]^+$ 487,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.11. (Е)-1-(4-((1Н-Пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-он



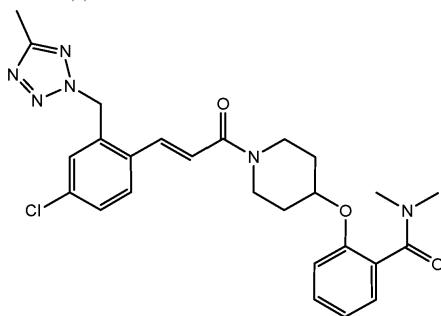
ЖХ-МС: $R_t = 1,06$ мин; $[M+H]^+$ 426,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.12. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



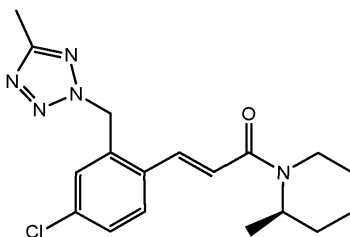
ЖХ-МС: $R_t = 1,19$ мин; $[M+H]^+$ 414,5. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.13. (E)-2-((1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)окси)-N,N-диметилбензамид



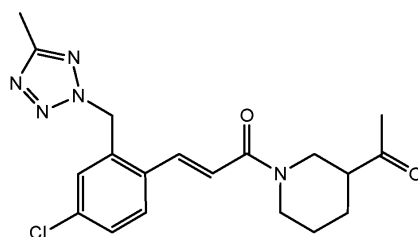
ЖХ-МС: $R_t = 1,11$ мин; $[M+H]^+$ 509,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.14. (R,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



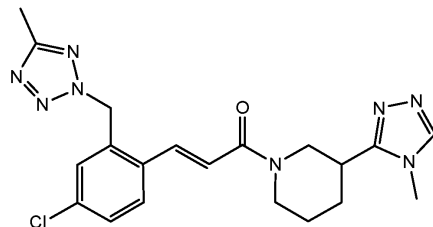
ЖХ-МС: $R_t = 1,18$ мин; $[M+H]^+$ 360,5. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.15. (E)-1-(3-Ацетилпиперидин-1-ил)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-он



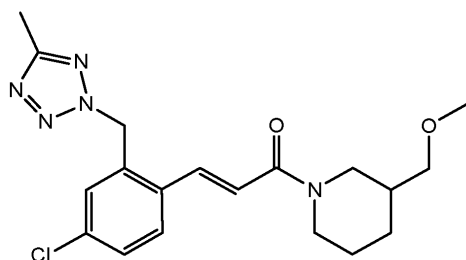
ЖХ-МС: $R_t = 1,04$ мин; $[M+H]^+$ 388,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.16. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(3-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



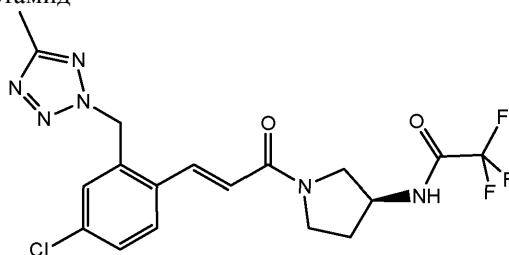
ЖХ-МС: $R_t = 0,85$ мин; $[M+H]^+$ 427,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.17. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



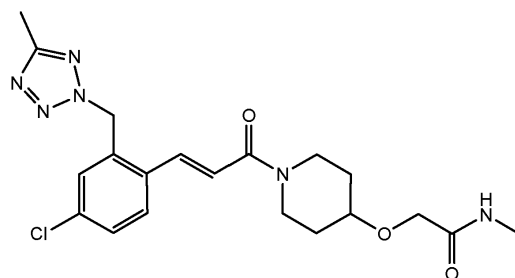
ЖХ-МС: $R_t = 1,11$ мин; $[M+H]^+$ 390,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.18. (S,E)-N-(1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид



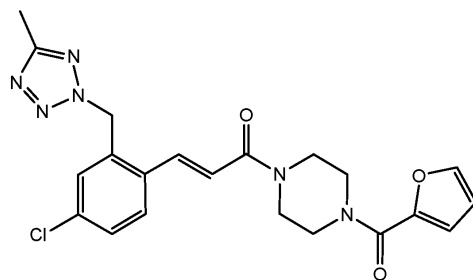
ЖХ-МС: $R_t = 1,05$ мин; $[M+H]^+$ 443,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.19. (E)-2-((1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)окси)-N-метилацетамид



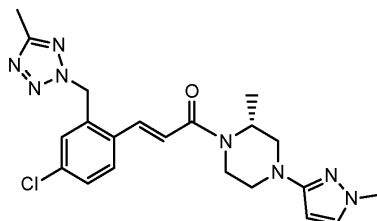
ЖХ-МС: $R_t = 0,96$ мин; $[M+H]^+$ 433,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.20. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



ЖХ-МС: $R_t = 1,02$ мин; $[M+H]^+$ 441,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.21. (R,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

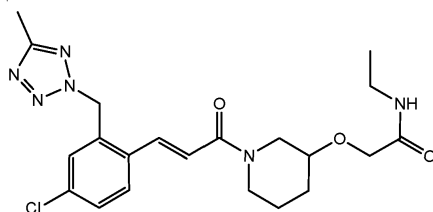


(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (49,5 мг, 0,178 ммоль) и DIPEA (0,155 мл, 0,888 ммоль) помещали в колбу с ДМФ (3 мл). Добавляли НАТУ (81 мг, 0,213 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем добавляли (R)-3-метил-1-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиперазин (промежуточное соединение Н) (32 мг, 0,178 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли

в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

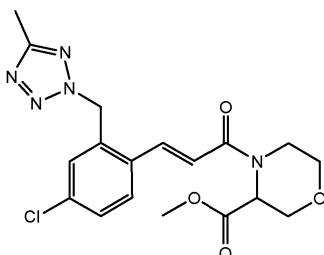
ЖХ-МС: $R_t = 1,17$ мин; $[M+H]^+$ 441,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.22. (E)-2-((1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-3-ил)окси)-N-этилацетамид



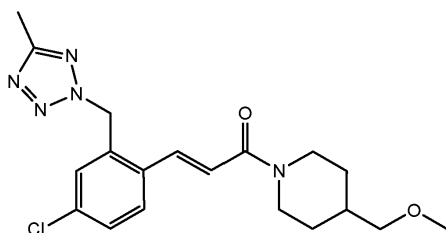
ЖХ-МС: $R_t = 1,02$ мин; $[M+H]^+$ 447,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.23. (E)-Метил 4-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)морфолин-3-карбоксилат



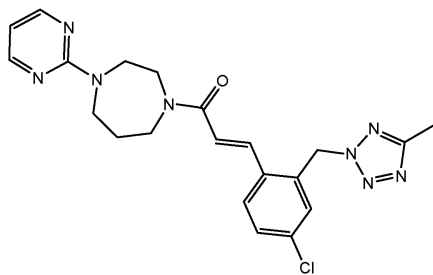
ЖХ-МС: $R_t = 1,02$ мин; $[M+H]^+$ 406,1. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.24. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



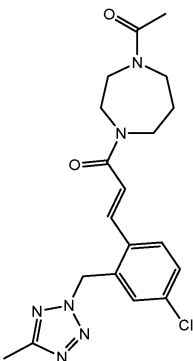
ЖХ-МС: $R_t = 1,11$ мин; $[M+H]^+$ 390,5. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.25. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(пиримидин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он



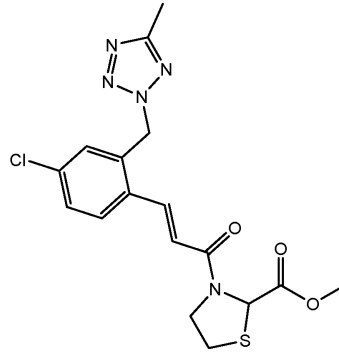
ЖХ-МС: $R_t = 0,95$ мин; $[M+H]^+$ 439,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.26. (E)-1-(4-Ацетил-1,4-дiazепан-1-ил)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-он



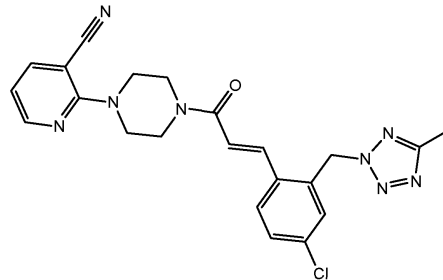
ЖХ-МС: $R_t = 0,94$ мин; $[M+H]^+$ 403,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.27. (Е)-Метил 3-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)тиазолидин-2-карбоксилат



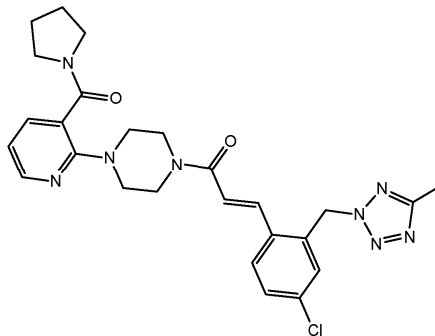
ЖХ-МС: $R_t = 1,09$ мин; $[M+H]^+$ 408,1. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.28. (Е)-2-(4-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперазин-1-ил)никотинитрил



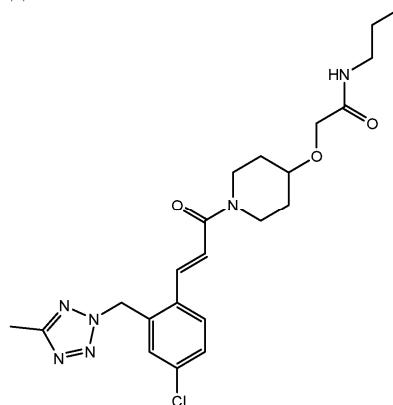
ЖХ-МС: $R_t = 1,14$ мин; $[M+H]^+$ 449,1. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.29. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(3-(пирролидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



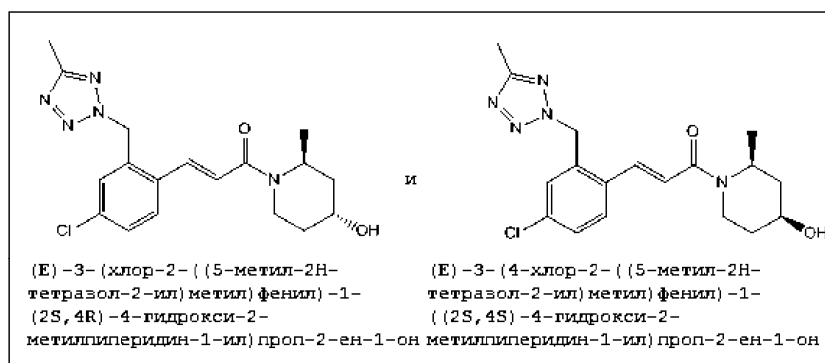
ЖХ-МС: $R_t = 0,92$ мин; $[M+H]^+$ 521,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 49.30. (Е)-2-((1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)окси)-N-пропилацетамид

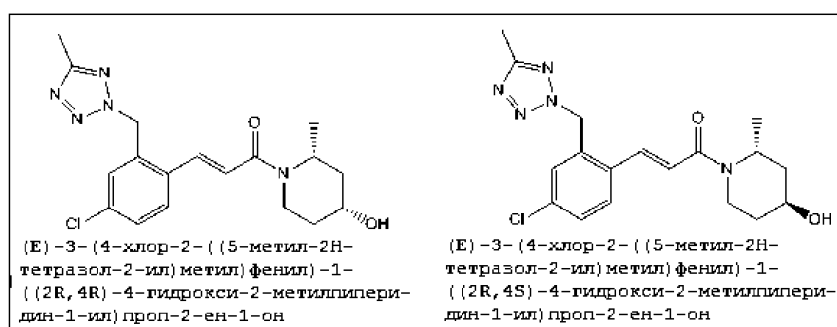


ЖХ-МС: $R_t = 1,07$ мин; $[M+H]^+$ 461,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 50a. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-((2S,4R или 4S)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он и пример 50b. (Е)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-((2R,4R или 4S)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



ИЛИ



Стадия 1. ((R или S),E)-1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-2-метилпиперидин-4-он, ((R или S),E)-1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-2-метилпиперидин-4-он.

гас-(E)-1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-2-метилпиперидин-4-он был получен аналогично примеру 49.21 исходя из (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) и 2 метилпиперидин-4-она. Рацемат разделяли с помощью SFC хиральной хроматографии (CHIRALPAK AD-H 250×10 мм 5 мкм, 40% метанол в CO₂) с получением индивидуальных энантиомеров.

Первый элюируемый пик: ((R или S),E)-1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-2-метилпиперидин-4-он:

SFC R_t = 4,29 мин; (CHIRALPAK AD-H 250×10 мм 5 мкм, 40% метанол в CO₂).

ЖХ-МС: R_t = 1,02 мин; [M+H]⁺ 374,2. Метод 2minLowpHv03.

Второй элюируемый пик: ((R или S),E)-1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-2-метилпиперидин-4-он:

SFC R_t = 5,62 мин; (CHIRALPAK AD-H 250×10 мм 5 мкм, 40% метанол в CO₂).

ЖХ-МС: R_t = 1,02 мин; [M+H]⁺ 374,1. Метод 2minLowpHv03.

Стади 2. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-((2S,4R или 4S)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он и пример 50b: (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-((2R,4R или 4S)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

((R или S),E)-1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-2-метилпиперидин-4-он (второй элюируемый пик со стадии 1) (199 мг, 0,532 ммоль) помещали в колбу с метанолом (10 мл) и реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Добавляли боргидрид натрия (40,3 мг, 1,065 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Растворитель удаляли в вакууме и образовавшийся остаток распределяли между EtOAc (40 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (40 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Смесь диастереомеров разделяли с помощью SFC хиральной хроматографии (CHIRALPAK ID 250×10 мм 5 мкм, 30% изопропанол в CO₂) с получением следующих диастереомеров указанных в заголовке соединений:

Пик 3:

SFC R_t = 11,66 мин; (CHIRALPAK ID 250×10 мм 5 мкм, 30% изопропанол в CO₂).

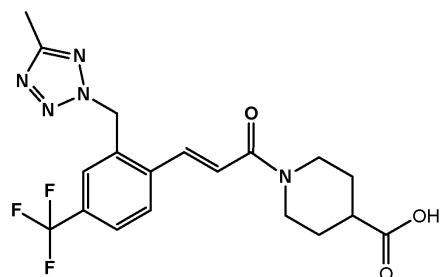
ЖХ-МС: R_t = 1,06 мин; [M+H]⁺ 376,3. Метод 2minLowpHv03.

Пик 4:

SFC R_t = 16,47 мин; (CHIRALPAK ID 250×10 мм 5 мкм, 30% изопропанол в CO₂).

ЖХ-МС: R_t = 1,07 мин; [M+H]⁺ 376,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 51. (E)-1-(3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Стадия 1. (Е)-Метил 1-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбоксилат.

К раствору (Е)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) (300 мг, 0,961 ммоль), метил пиперидин-4-карбоксилата (138 мг, 0,961 ммоль) и ТЕА (0,536 мл, 3,84 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли ТЗР® 50% в этилацетате (0,679 мл, 1,153 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 1 ч.

Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (1 мл). Водный слой экстрагировали DCM (3×5 мл). Органические растворы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до этилацетата. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла;

ЖХ-МС: R_t 1,27 мин; $[M-100+H]^+$ 438,3. Метод 2minLowpHv03.

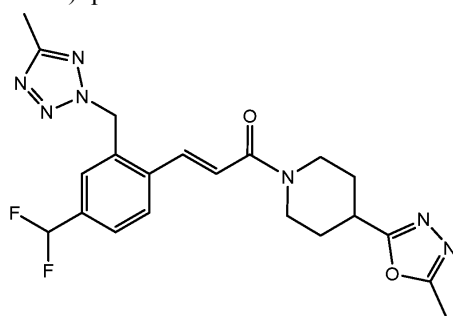
Стадия 2. (Е)-1-(3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Раствор гидроксида лития (61,3 мг, 2,56 ммоль) в воде (2,00 мл) добавляли к раствору (Е)-метил-1-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбоксилата (стадия 1) (280 мг, 0,640 ммоль) в ТГФ (2 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали до 2 мл и pH устанавливали равным 1 с помощью 2М соляной кислоты. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде пены белого цвета;

ЖХ-МС: R_t 1,12 мин; $[M+H]^+$ 424,3. Метод 2minLowpHv03.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,29 (1H, с), 8,08 (1H, д), 7,85 (1H, с), 7,81 (1H, д), 7,41 (1H, д), 7,26 (1H, д), 6,11 (2H, д), 4,28 (1H, м), 4,09 (1H, м), 3,18 (1H, м), 2,86 (1H, м), 2,55 (1H, м), 2,14 (3H, с), 1,87 (2H, м), 1,46 (2H, м).

Пример 52. (Е)-3-(4-(Дифторметил)-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



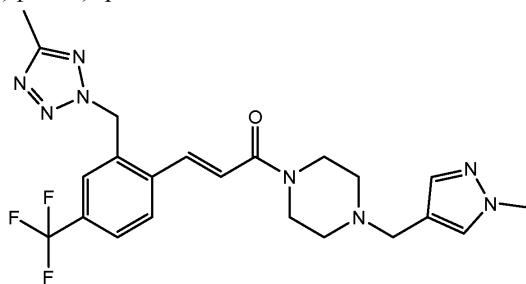
К раствору (Е)-3-(4-(дифторметил)-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АН) (100 мг, 0,340 ммоль), 2-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение ВG) (96 мг, 0,340 ммоль) и ТЕА (189 мкл, 1,359 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли ТЗР® 50% в этилацетате (240 мкл, 0,408 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до 10% MeOH в этилацетате. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме с получением прозрачной смолы. Смолу растирали в МТВЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

ЖХ-МС: R_t 1,05 мин; $[M+H]^+$ 444,3. Метод 2minLowpHv03.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,01 (1H, м), 7,80 (1H, д), 7,68-7,57 (2H, м), 7,25 (1H, д), 7,09 (1H, т),

6,07 (2H, c), 4,35 (1H, м), 4,19 (1H, м), 3,28 (2H, м), 3,00 (1H, м), 2,47 (3H, c), 2,41 (3H, c), 2,05 (2H, м), 1,64 (2H, м).

Пример 53. (E)-1-(4-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. (E)-трет-Бутил 4-(3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору (E)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) (1,3 г, 4,16 ммоль), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (0,775 г, 4,16 ммоль) и ТЕА (2,321 мл, 16,65 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли ТЗР® 50% в этилацетате (2,94 мл, 5,00 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем оставляли стоять при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические растворы объединяли, промывали водой (50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до этилацетата в изогексане. Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

ЖХ-МС: R_t 1,36 мин; $[M+H]^+$ 481,7. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 2. (E)-3-(2-((5-Метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К раствору (E)-трет-бутил 4-(3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперазин-1-карбоксилата (стадия 1) (1,82 г, 3,79 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли по каплям ТФУ (20 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Добавляли толуол (50 мл) и реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали в эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

ЖХ-МС: R_t 0,73 мин; $[M+H]^+$ 381,8. Метод 2minLowpHv03.

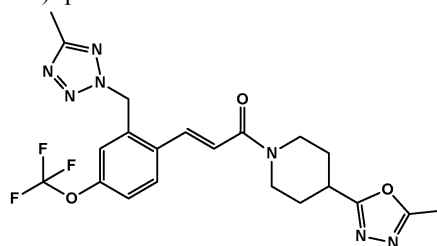
Стадия 3. (E)-1-(4-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он.

К раствору 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (33,4 мг, 0,303 ммоль), (E)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (стадия 2) (100 мг, 0,202 ммоль) и уксусной кислоты (0,1 мл) в MeOH (1 мл) добавляли комплекс 2-пиколин-боран (34,6 мг, 0,324 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до 10% MeOH в этилацетате. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме с получением бесцветной смолы. Смолу растворяли в эфире (5 мл) и добавляли 1M раствор HCl в эфире (2 мл). Полученную суспензию концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: R_t 0,76 мин; $[M+H]^+$ 475,4. Метод 2minLowpHv03.

1H ЯМР (400 МГц, 403 К, DMSO- d_6) δ 7,95 (1H, д), 7,85 (1H, c), 7,81-7,74 (т, 3H), 7,59 (1H, c), 7,09 (1H, д), 6,04 (2H, c), 4,18 (2H, c), 4,12-3,77 (5H, м), 3,42-2,70 (6H, м), 2,43 (3H, c). (1 при этой температуре заменяемые протоны не наблюдались).

Пример 54. (E)-1-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он



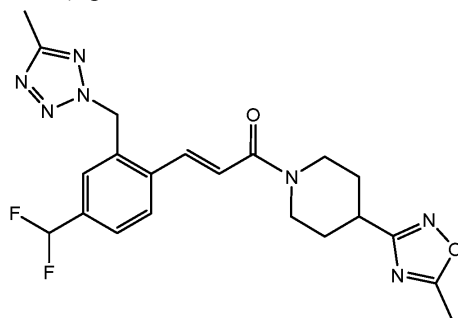
К раствору (Е)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметокси)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АС) (100 мг, 0,305 ммоль), 2-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение ВG) (50,9 мг, 0,305 ммоль) и ТЕА (0,170 мл, 1,219 ммоль) в DСM (1 мл) добавляли ТЗР® 50% в этилацетате (0,215 мл, 0,366 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (1 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Органические растворы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до 10% MeOH в этилацетате. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

ЖХ-МС: R_t 1,20 мин; [M+H]⁺ 478,3. Метод 2minLowpHv03.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,00 (1H, д), 7,74 (1H, д), 7,48-7,41 (2H, м), 7,20 (1H, с), 6,07 (2H, с), 4,35 (1H, м), 4,18 (1H, м), 3,27 (2H, м), 2,99 (1H, м), 2,47 (3H, с), 2,42 (3H, с), 2,04 (2H, м), 1,63 (2H, м).

Пример 55. (Е)-3-(4-(Дифторметил)-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

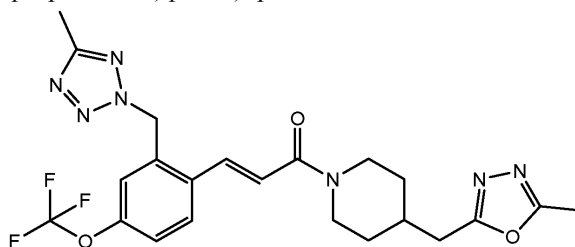


К раствору (Е)-3-(4-(дифторметил)-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АН) (100 мг, 0,340 ммоль), гидрохлорида 5-метил-3-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазола (69,2 мг, 0,340 ммоль) и ТЕА (189 мкл, 1,359 ммоль) в DСM (1 мл) добавляли ТЗР® 50% в этилацетате (240 мкл, 0,408 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (55 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические растворы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до 10% MeOH в этилацетате. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме с получением прозрачной смолы. Смолу растирали в МТВЕ, образовавшееся белое твердое вещество сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

ЖХ-МС: R_t 1,14 мин; [M+H]⁺ 444,3. Метод 2minLowpHv03.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (1H, д), 7,81 (1H, д), 7,66-7,58 (2H, м), 7,25 (1H, д), 7,09 (1H, т), 6,08 (2H, с), 4,41 (1H, м), 4,21 (1H, м), 3,29 (1H, м), 3,12 (1H, м), 2,94 (1H, м), 2,57 (3H, с), 2,42 (3H, с), 2,00 (2H, м), 1,60 (2H, м).

Пример 56. (Е)-1-(4-((5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он



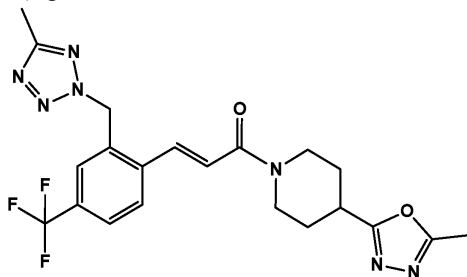
Раствор 1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение G) (75 мг, 0,319 ммоль) в дегазированном ДМФ (2 мл) добавляли к смеси 2-(2-бром-5-(трифторметокси)бензил)-5-метил-2Н-тетразола (промежуточное соединение АВ стадия 2) (129 мг, 0,383 ммоль), диацетата палладия (7,16 мг, 0,032 ммоль) и три(о-толил)фосфина (9,70 мг, 0,032 ммоль). Смесь короткое время перемешивали, добавляли ТЕА (0,133 мл, 0,956 ммоль) и смесь нагревали при температуре 100°C в течение 18 ч. Добавляли (20 мл) воду и смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем

колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до 10% MeOH в этилацетате. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме и остаток кристаллизовали из смеси этилацетат/изогексан с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

ЖХ-МС: R_t 1,07 мин; $[M+H]^+$ 492,3. Метод 2minLowpHv01.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,99 (1H, д), 7,71 (1H, д), 7,47-7,42 (2H, м), 7,17 (1H, д), 6,05 (2H, с), 4,45 (1H, м), 4,19 (1H, м), 3,06 (1H, м), 2,79 (2H, м), 2,67 (1H, м), 2,46 (3H, с), 2,42 (3H, с), 2,03 (1H, м), 1,73 (2H, м), 1,16 (2H, м).

Пример 57. (E)-1-(4-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он

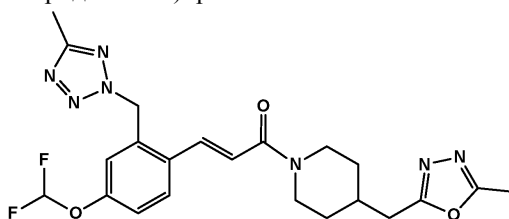


К раствору (E)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) (338 мг, 1,082 ммоль), 2-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение ВG) (181 мг, 1,082 ммоль) и ТЕА (0,604 мл, 4,33 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли ТЗР® 50% раствор в этилацетате (0,765 мл, 1,299 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (25 мл). Органическую часть отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Органические части объединяли, промывали водой (25 мл), насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента смеси изогексан/10% MeOH в этилацетате. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме. Полученную смесь растворяли в горячем ТВМЕ и вносили затравку. Осадок выдерживали в течение 2 ч, собирали путем фильтрации, промывали ТВМЕ и сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

ЖХ-МС: R_t 1,13 мин; $[M+H]^+$ 462,3. Метод 2minLowpHv01.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,09 (1H, д), 7,86 (1H, д), 7,82 (1H, дд), 7,77 (1H, д), 7,29 (1H, д), 6,12 (2H, с), 4,35 (1H, м), 4,18 (1H, м), 3,28 (2H, м), 2,99 (1H, т), 2,48 (3H, с), 2,41 (3H, с), 2,05 (2H, м), 1,64 (2H, м).

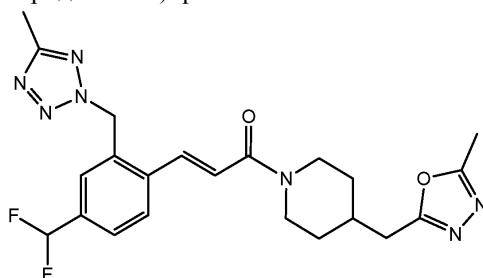
Пример 58. (E)-3-(4-(Дифторметокси)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 52, исходя из (E)-3-(4-(дифторметокси)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АI) и 2-метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение ВD);

ЖХ-МС: R_t 1,13 мин; $[M+H]^+$ 474,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 59. (E)-3-(4-(Дифторметил)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

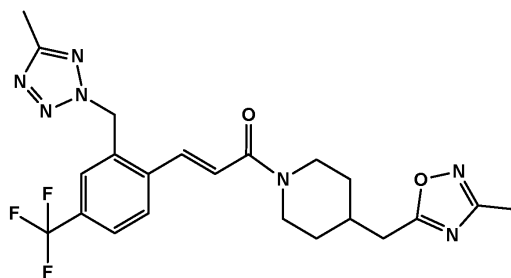


Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 52, исходя из (E)-3-(4-(дифторметил)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное со-

единение АН) и 2-метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение ВD);

ЖХ-МС: R_t 1,08 мин; $[M+H]^+$ 458,3. Метод 2minLowpHv03.

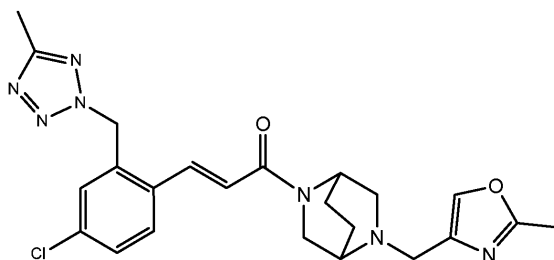
Пример 60. (E)-1-(4-((3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 52, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) (150 мг, 0,480 ммоль) и 3-метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,2,4-оксадиазола (промежуточное соединение ВН);

ЖХ-МС: R_t 1,27 мин; $[M+H]^+$ 476,2. Метод 2minLowpHv03.

Пример 61. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(5-((2-метилоксазол-4-ил)метил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. 2,5-Диазабицикло[2.2.2]октан.

Суспензию 2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-3,6-диона (100 мг, 0,714 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли по каплям к 1М LiAlH₄ в ТГФ (3,57 мл, 3,57 ммоль) при кипячении с обратным холодильником. Полученную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C на ледяной бане. Добавляли воду (0,2 мл), затем 1М NaOH раствор (1,2 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли сульфат натрия и смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали через Celite® (фильтровальный материал) и слой на фильтре промывали ТГФ (3×50 мл). Фильтрат и промывки объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде смолы желтого цвета, которую использовали напрямую без дополнительной очистки.

Стадия 2. (E)-1-(2,5-Диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-он.

Указанное в заголовке соединение получали подобным способом, что и по примеру 52, исходя из (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) и 2,5-диазабицикло[2.2.2]октана (стадия 1);

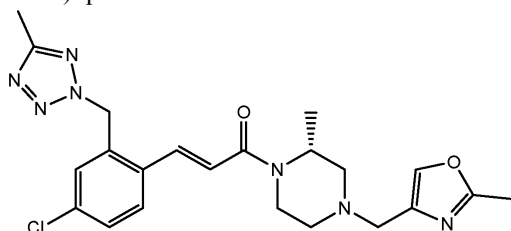
ЖХ-МС: R_t 0,68 мин $[M+H]^+$ 373,6, 375,6. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 3. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(5-((2-метилоксазол-4-ил)метил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 53 стадия 3, исходя из (E)-1-(2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-она (стадия 2) и 2-метилоксазол-4-карбальдегида;

ЖХ-МС: R_t 0,74 мин; $[M+H]^+$ 468,6, 470,6. Метод 2minLowpHv01.

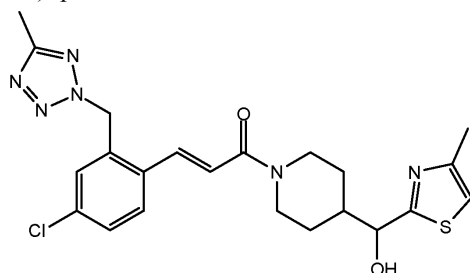
Пример 62. (R,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-метил-4-((2-метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 53 (стадии 1-3), исходя из (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) и (R)-трет-бутил 3-метилпиперазин-1-карбоксилата;

ЖХ-МС: R_t 0,79 мин $[M+H]^+$ 456,5, 458,4. Метод 2minLowpHv03.

Пример 63. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(гидрокси-(4-метилтиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 52, исходя из (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) и пиперидин-4-илметанола;

ЖХ-МС: R_t 0,96 мин $[M+H]^+$ 376,6, 378,6. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 2. (E)-1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбальдегид.

Раствор сульфотриоксида пиридина (1,46 г, 9,15 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли к раствору (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (стадия 1) (860 мг, 2,29 ммоль) и DIPEA (1,60 мл, 9,15 ммоль) в DCM (20 мл) и перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM и 1М HCl. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до 10% метанола в этилацетате. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде пены белого цвета;

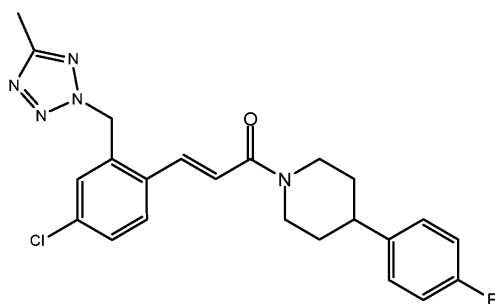
ЖХ-МС: R_t 1,01 мин $[M+H]^+$ 374,5, 376,5. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 3. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(гидрокси(4-метилтиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

2,5М раствор бутиллития в гексане (0,120 мл, 0,300 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-бром-4-метилтиазола (44,5 мг, 0,250 ммоль) в ТГФ (2 мл) при температуре <-70°C и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Раствор хлорида лантана хлорида лития (0,6М в ТГФ, 0,417 мл, 0,250 ммоль) добавляли по каплям и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли по каплям раствор (E)-1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбальдегида (стадия 2) (93 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (1 мл) и смесь перемешивали при температуре -70°C в течение 30 мин, затем давали нагреться до комнатной температуры. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до этилацетата. Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

ЖХ-МС: R_t 1,07 мин $[M+H]^+$ 473,6, 475,6. Метод 2minLowpHv01.

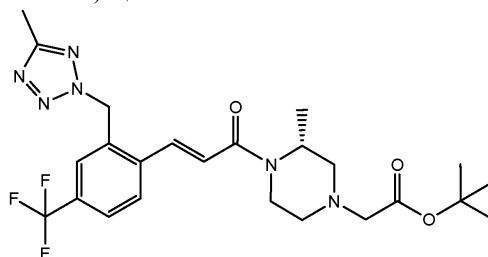
Пример 64. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 52, исходя из (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) и 4-(4-фторфенил)пиперидина (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: R_t 1,32 мин; $[M+H]^+$ 440,2, 442,2. Метод 2minLowpHv01.

Пример 65. (R,E)-трет-Бутил 2-(3-метил-4-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперазин-1-ил)ацетат



Стадия 1. (R,E)-трет-Бутил 3-метил-4-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперазин-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 52, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) (2 г, 6,41 ммоль) и (R)-трет-бутил 3-метилпиперазин-1-карбоксилата;

ЖХ-МС: R_t 1,39 мин; $[M-100+H]^+$ 395,3. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 2. (R,E)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К раствору (R,E)-трет-бутил 2-(3-метил-4-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперазин-1-ил)ацетата (стадия 1) (2,7 г, 5,46 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли ТФУ (10 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли толуол (100 мл) и реакционную смесь концентрировали в вакууме.

Полученную смесь перемешивали в диэтиловом эфире (250 мл), добавляли воду (1 мл) и полученный твердый продукт собирали путем фильтрации, промывали эфиром и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде трифторацетатной соли;

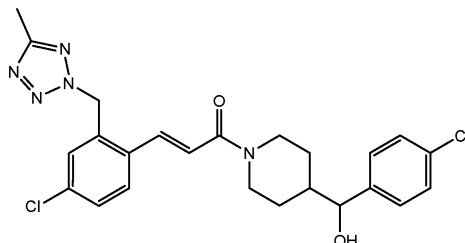
ЖХ-МС: R_t 0,74 мин; $[M+H]^+$ 395,0, 397,5. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 3. (R,E)-трет-Бутил 2-(3-метил-4-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперазин-1-ил)ацетат.

К смеси трифторацетатной соли (R,E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (стадия 2) (1,6 г, 3,15 ммоль) добавляли по каплям трет-бутил бромацетат (0,512 мл, 3,46 ммоль) и карбонат калия (0,957 г, 6,92 ммоль) в DMF (12 мл), полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (120 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до 10% MeOH в этилацетате. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены;

ЖХ-МС: R_t 1,09 мин; $[M+H]^+$; 509,6. Метод 2minLowpHv03.

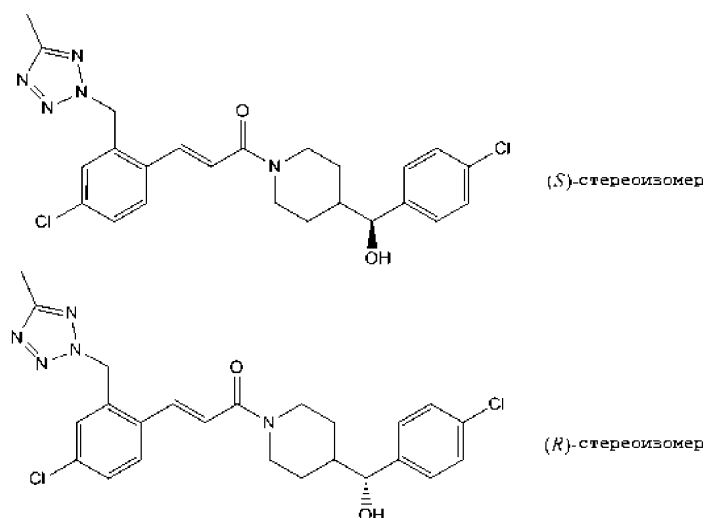
Пример 66. гас-(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 52, исходя из (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) и (4-хлорфенил)(пиперидин-4-ил)метанола (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: R_t 1,25 мин; $[M+H]^+$; 486,2, 488,2, 490,2. Метод 2minLowpHv01.

Пример 66а. ((R или S),E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он и пример 66б ((R или S),E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Рацемический (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (пример 66) разделяли с помощью SFC хиральной хроматографии (метод: CHIRALPAK AD-H 250×10 мм 5 мкм, 40% метанол в CO₂);

Пример 66а: ((R или S),E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Первый элюируемый пик:

SFC R_t = 4,96 мин; (LUX A2, 250×10 мм, 5 мкм, 35°C, 10 мл/мин 50% метанол в CO₂).

ЖХ-МС: R_t = 1,25 мин; [M+H]⁺ 486,2, 488,2, 490,2. Метод 2minLowpHv03.

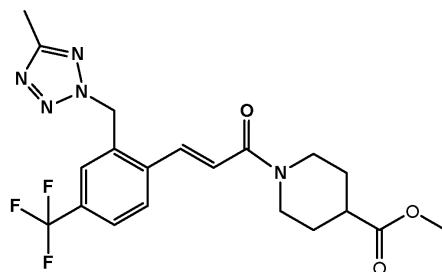
Пример 66b: ((R или S),E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Второй элюируемый пик:

SFC R_t = 7,74 мин; (LUX A2, 250×10 мм, 5 мкм, 35°C, 10 мл/мин, 50% метанол в CO₂).

ЖХ-МС: R_t = 1,24 мин; [M+H]⁺ 486,3, 488,3, 490,3. Метод 2minLowpHv03.

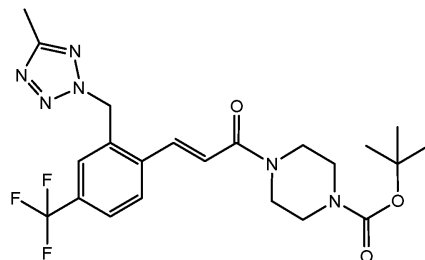
Пример 67. (E)-Метил 1-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 52, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и метил пиперидин-4-карбоксилата;

ЖХ-МС: R_t 1,2 7 мин; [M+H]⁺ 438,3. Метод 2minLowpHv03.

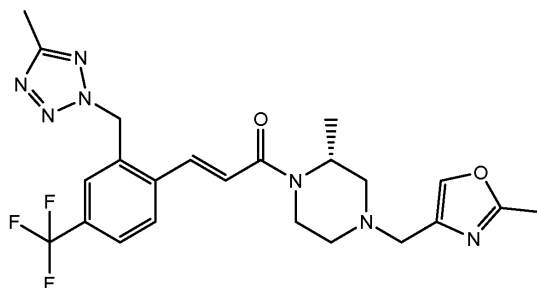
Пример 68. (E)-трет-Бутил 4-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 52, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата;

ЖХ-МС: R_t 1,38 мин; [M-100+H]⁺; 381,3. Метод 2minLowpHv03.

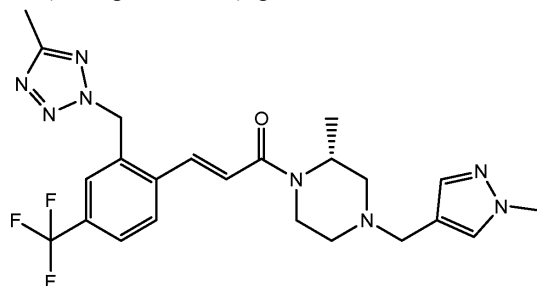
Пример 69. (R,E)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(2-метил-4-((2-метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 53, путем замены трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (стадия 1) на (R)-трет-бутил 3-метилпиперазин-1-карбоксилат и путем замены 1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (стадия 3) на 2-метилоксазол-4-карбальдегид. Соединение выделяли в виде гидрохлоридной соли;

ЖХ-МС: R_t 0,82 мин; $[M+H]^+$ 490,5. Метод 2minLowpHv03.

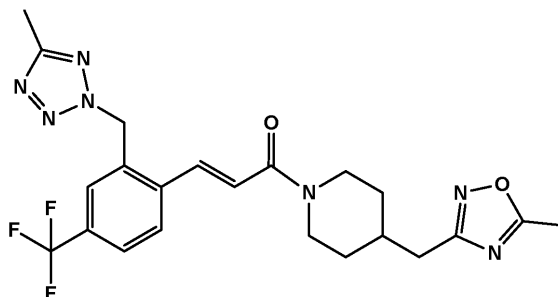
Пример 70. (R,E)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(2-метил-4-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 53, путем замены трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (стадия 1) на (R)-трет-бутил 3-метилпиперазин-1-карбоксилат. Соединение выделяли в виде гидрохлоридной соли;

ЖХ-МС: R_t 0,76 мин; $[M+H]^+$ 489,3. Метод 2minLowpHv03.

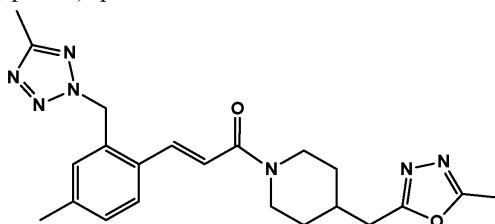
Пример 71. (E)-1-(4-((5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 52, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и гидрохлорида 5-метил-3-(пиперидин-4-илметил)-1,2,4-оксадиазола;

ЖХ-МС: R_t 1,26 мин; $[M+H]^+$ 476,4. Метод 2minLowpHv03.

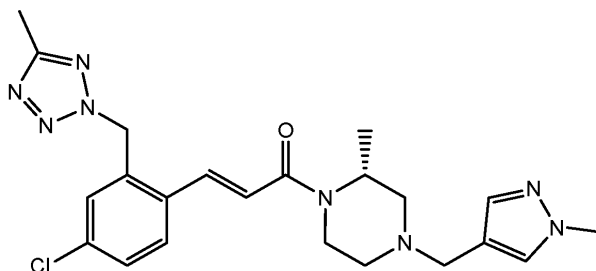
Пример 72. (E)-1-(4-((5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-(4-метил-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 52, исходя из (E)-3-(4-метил-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АJ) и 2-метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение ВD);

ЖХ-МС: R_t 1,13 мин; $[M+H]^+$ 422,3. Метод 2minLowpHv03.

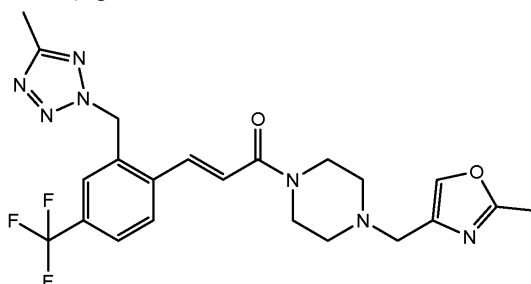
Пример 73. (R,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-метил-4-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 53 (стадии 1-3), исходя из (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) и (R)-трет-бутил 3-метилпиперазин-1-карбоксилата и с использованием подходящего карбальдегида на стадии 3. Соединение выделяли в виде гидрохлоридной соли;

ЖХ-МС: R_t 0,71 мин; $[M+H]^+$ 455,3, 457,3. Метод 2minLowpHv03.

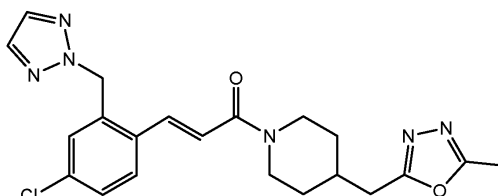
Пример 74. (E)-3-(2-((5-Метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(4-((2-метил-оксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 53, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата и с использованием подходящего карбальдегида на стадии 3. Соединение выделяли в виде гидрохлоридной соли;

ЖХ-МС: R_t 0,84 мин; MS m/z 476,5 $[M+H]^+$. Метод 2minLowpHv03.

Пример 75. (E)-3-(2-((2H-1,2,3-Триазол-2-ил)метил)-4-хлорфенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. 2-(2-Бром-5-хлорбензил)-2H-1,2,3-триазол.

К суспензии карбоната калия (1,166 г, 8,44 ммоль) и 1-бром-2-(бромметил)-4-хлорбензола (2 г, 7,03 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли 2H-1,2,3-триазол (0,486 г, 7,03 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические продукты промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до 75% этилацетата в изогексане. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,73 (2H, с), 7,55 (1H, д), 7,19, (1H, дд), 6,87 (1H, м), 5,74 (2H, с).

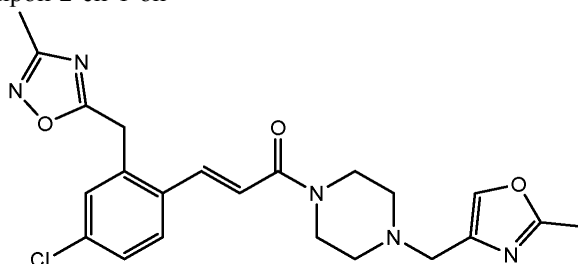
Стадия 2. (E)-3-(2-((2H-1,2,3-Триазол-2-ил) метил)-4-хлорфенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Раствор 2-метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение G) (75 мг, 0,319 ммоль) в дегазированном ДМФ (2 мл) добавляли к смеси 2-(2-бром-5-хлорбензил)-2H-1,2,3-триазола (стадия 1) (104 мг, 0,383 ммоль), ацетата палладия (7,16 мг, 0,032 ммоль) и три(о-толил)фосфина (9,70 мг, 0,032 ммоль). Смесь короткое время перемешивали и добавляли ТЕА (0,133 мл, 0,956 ммоль) и смесь нагревали при температуре 100°C в течение 18 ч. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические продукты промывали водой (20 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме до смолы. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до 10% MeOH в этилацетате. Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме и остаток кристаллизовали из эфира с получением указанного в заго-

ловке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

ЖХ-МС: R_t 1,02 мин; $[M+H]^+$ 427,2, 429,2. Метод 2minLowpHv01.

Пример 76. (E)-3-(4-Хлор-2-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)фенил)-1-(4-((2-метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. 5-(2-Бром-5-хлорбензил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол.

К раствору 2-бром-5-хлорфенилуксусной кислоты (500 мг, 2,004 ммоль) и оксима ацетамида (163 мг, 2,205 ммоль) в смеси этилацетата (4 мл) и ДМФ (1 мл) добавляли ТЕА (0,833 мл, 6,01 ммоль). Затем добавляли по каплям в течение 10 мин ТЗР® (50% в EtOAc) (2,952 мл, 5,01 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч, затем при кипячении с обратным холодильником в течение 72 ч. Смесь распределяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Слои разделяли и органический раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл), водой (10 мл), насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до 20% этилацетата в изогексане. Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета;

ЖХ-МС - метод: R_t 1,22 мин $[M+H]^+$ 289,4. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 2. (E)-3-(4-Хлор-2-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)фенил)-1-(4-((2-метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

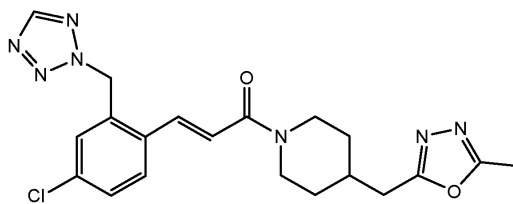
Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 56, исходя из 1-(4-((2-метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение IA) и 5-(2-бром-5-хлорбензил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола (стадия 1);

ЖХ-МС: R_t 0,73 мин; $[M+H]^+$ 442,4, 444,4. Метод 2minLowpHv01.

Примеры 77-80.

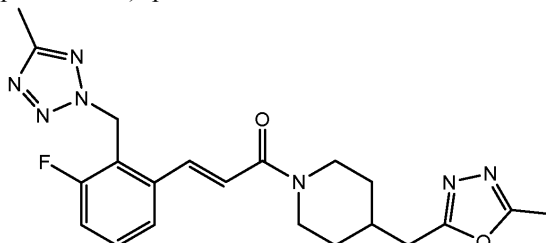
Данные примеры осуществляли подобным способом, что и по примеру 75, исходя из подходящего коммерчески доступного исходного соединения на стадии 1. Полученный продукт конденсировали с промежуточным соединением G на стадии 2.

Пример 77. (E)-3-(2-((2H-Тетразол-2-ил)метил)-4-хлорфенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



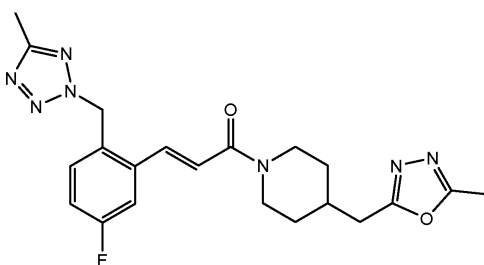
ЖХ-МС: R_t 0,99 мин; $[M+H]^+$ 428,2, 430,2. Метод 2minLowpHv01.

Пример 78. (E)-3-(3-Фтор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



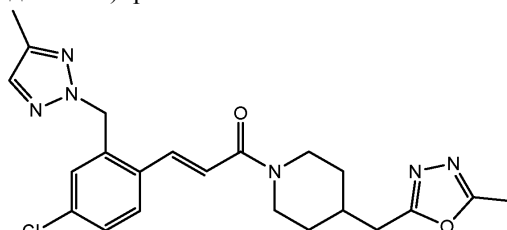
ЖХ-МС: R_t 0,94 мин; $[M+H]^+$ 426,3. Метод 2minLowpHv01.

Пример 79. (E)-3-(5-Фтор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



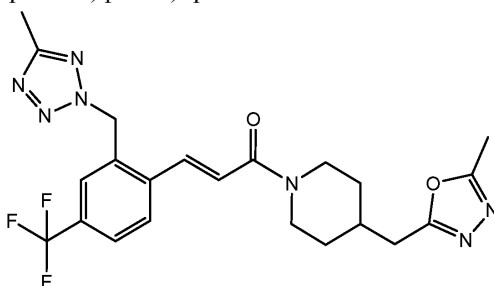
ЖХ-МС: R_t 0,96 мин; $[M+H]^+$ 426,3. Метод 2minLowpHv01.

Пример 80. (E)-3-(4-Хлор-2-((4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



ЖХ-МС: R_t 1,07 мин; $[M+H]^+$ 441,2, 443,2. Метод 2minLowpHv01.

Пример 81. (E)-1-(4-((5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он

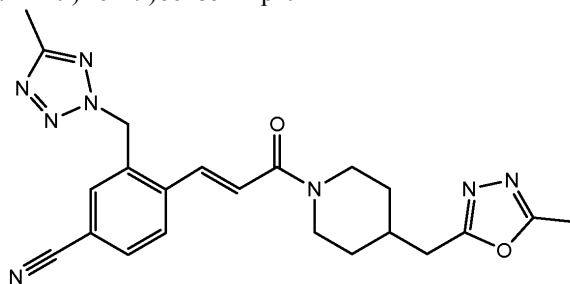


К раствору (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) (0,5 г, 1,601 ммоль), 2-метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение ВD) и ТЕА (0,893 мл, 6,41 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли ТЗР® 50% в этилацетате (1,132 мл, 1,922 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические растворы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до 10% MeOH в этилацетате. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме, остаток кристаллизовали из горячего МТВЕ, осадок выдерживали в течение 3 ч, собирали путем фильтрации, промывали небольшим количеством МТВЕ и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

ЖХ-МС: R_t 1,21 мин; $[M+H]^+$ 476,4. Метод 2minLowpHv03.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-D₆) δ 8,06 (1H, д), 7,84 (1H, д), 7,79 (1H, дд), 7,73 (1H, д), 7,25 (1H, д), 6,09 (2H, с), 4,43 (1H, м), 4,17 (1H, м), 3,07 (1H, м), 2,79 (2H, д), 2,67 (1H, м), 2,45 (3H, с), 2,40 (3H, с), 2,02 (1H, м), 1,72 (2H, м), 1,15 (2H, м).

Пример 82. (E)-4-(3-(4-((5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-оксoproп-1-ен-1-ил)-3-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)бензонитрил



Стадия 1. 4-Бром-3-(бромметил)бензонитрил.

NBS (1,482 г, 8,32 ммоль), AIBN (0,057 г, 0,347 ммоль) и 4-бром-3-метилбензонитрил (1,36 г, 6,94

ммоль) объединяли в трет-бутил ацетате (20 мл) и нагревали при температуре 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,77 (1H, с), 7,74 (1H, д), 7,46 (1H, с), 4,60 (2H, с).

Стадия 2. 4-Бром-3-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)бензонитрил.

К смеси 4-бром-3-(бромметил)бензонитрила (стадия 1) (1,9 г, 6,91 ммоль) и карбоната калия (1,910 г, 13,82) добавляли 5-метил-2H-тетразол (0,872 г, 10,37 ммоль). Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические продукты промывали водой (100 мл), насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до этилацетата. Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла;

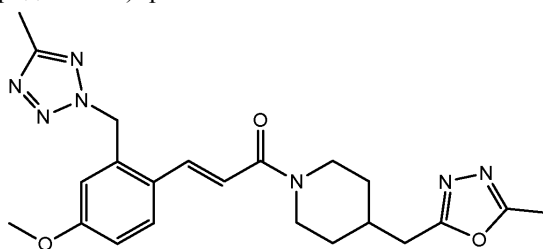
ЖХ-МС: R_t 0,96 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278,1, 280,1. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 3. (E)-4-(3-(4-((5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-3-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)бензонитрил.

К раствору 4-бром-3-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)бензонитрила (стадия 2) (99 мг, 0,357 ммоль), 2-метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение G) (70 мг, 0,298 ммоль), три(о-толил)фосфина (9,70 мг, 0,032 ммоль) в ТЕА (0,124 мл, 0,893 ммоль), ДМФ (2 мл) добавляли ацетат палладия (6,68 мг, 0,030 ммоль), полученную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и этилацетатом (20 мл). Смесь фильтровали и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органические растворы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до 10% MeOH в этилацетате. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде пены белого цвета;

ЖХ-МС: R_t 0,89 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433,5. Метод 2minLowpHv01.

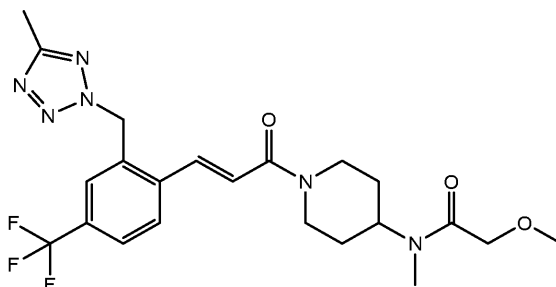
Пример 83. (E)-3-(4-Метокси-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 75, исходя из подходящих коммерчески доступных исходных соединений на стадии 1. Полученный продукт конденсировали с промежуточным соединением G на стадии 2;

ЖХ-МС: R_t 0,94 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,4. Метод 2minLowpHv01.

Пример 84. (E)-2-Метокси-N-метил-N-(1-(3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)ацетамид



Стади 1. (E)-трет-Бутил метил (1-(3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)карбамат.

К (E)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоте (промежуточное соединение АВ) (1 г, 3,20 ммоль) и трет-бутил метил(пиперидин-4-ил) карбамату (0,686 г, 3,20 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (2,232 мл, 16,01 ммоль), затем по каплям ТЗР® (50% в ДМФ) (2,244 мл, 3,84 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой, водный слой удаляли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным солевым раствором и сушили

с использованием колонки для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,42$ мин; $[M+H]^+$ 509,3. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 2. (E)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К (E)-трет-бутил метил-(1-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)карбамату (1,6 г, 3,15 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли ТФУ (2,91 мл, 37,8 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Образовавшийся остаток помещали на картридж Isolute® SCX-2, элюируя с помощью MeOH, затем 2М NH₃ в MeOH. Метанольные аммиачные фракции концентрировали при пониженном давлении. К продукту добавляли избыток диэтилового эфира, затем HCl (2М в диэтиловом эфире, 6,3 ммоль) и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли;

ЖХ-МС: $R_t = 0,80$ мин; $[M+H]^+$ 408,9. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 3. (E)-2-Метокси-N-метил-N-(1-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)ацетамид.

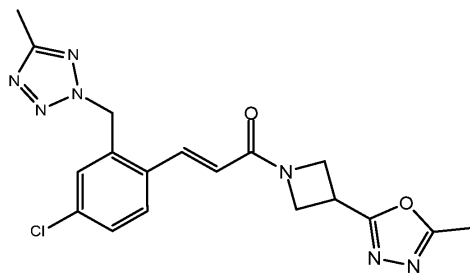
К 2-метоксиуксусной кислоте (коммерчески доступная) в DCM (2 мл) добавляли (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (пример 84, стадия 2) (100 мг, 0,245 ммоль) и триэтиламин (0,171 мл, 1,224 ммоль). Добавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,171 мл, 0,294 ммоль), реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой, водный слой удаляли.

Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным соевым раствором и сушили с использованием колонки для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, затем метанола в EtOAc (10%) давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,13$ мин; $[M+H]^+$ 481,3. Метод 2minLowpHv03.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (1H, д), 7,86 (1H, с), 7,83 - 7,70 (2H, мульт), 7,28 (1H, д), 6,11 (2H, с), 4,62-3,76 (5H, мульт), 3,29 (3H, с), 3,12 (1H, т), 2,77-2,64 (4H, мульт), 2,42 (3H, с), 1,72-1,52 (4H, мульт).

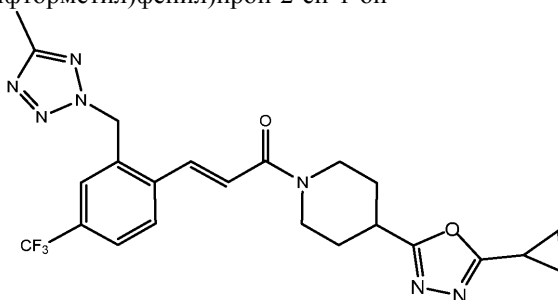
Пример 85. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 84, стадия 1, исходя из (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) и 2-(азетидин-3-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение В);

ЖХ-МС: $R_t = 1,03$ мин; $[M+H]^+$ 400,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 86. (E)-1-(4-(5-Циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



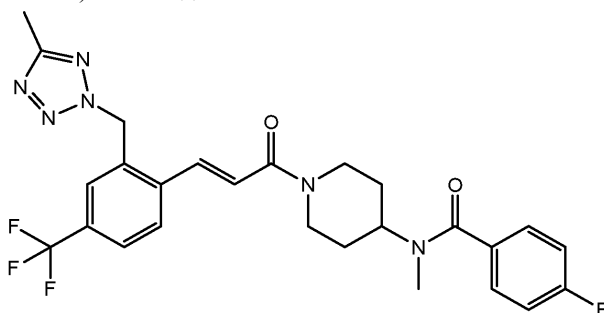
К (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоте (промежуточное соединение АВ) (191 мг, 0,611 ммоль) и 2-циклопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазолу

(промежуточное соединение IB) (118 мг, 0,611 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли триэтиламин (0,426 мл, 3,05 ммоль), затем по каплям ТЗР® (50% в ДМФ) (0,428 мл, 0,733 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой и водный слой удаляли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным соевым раствором и сушили с использованием колонки для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, затем метанола в EtOAc (10%) давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 3,82$ мин; $[M+H]^+$ 48 8,5. Метод 8minLowpHv01.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,09 (1H, д), 7,86 (1H, с), 7,81 (1H, д), 7,76 (1H, д), 7,28 (1H, д), 6,12 (2H, с), 4,38-4,12 (2H, мульт), 3,31-3,19 (2H, мульт), 2,97 (1H, т), 2,41 (3H, с), 2,20 (1H, мульт), 2,07-2,00 (2H, мульт), 1,71-1,51 (2H, мульт), 1,15-1,06 (2H, мульт), 1,02-0,94 (2H, мульт).

Пример 87. (R)-4-Фтор-N-метил-N-(1-(3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)бензамид

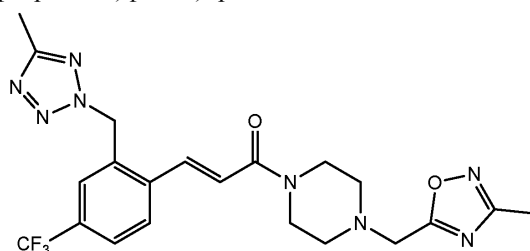


К 4-фторбензойной кислоте (коммерчески доступной) в DCM добавляли (E)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (пример 84, стадия 2) (100 мг, 0,245 ммоль), затем триэтиламин (0,171 мл, 1,224 ммоль). Добавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (0,171 мл, 0,294 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой и водный слой удаляли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным соевым раствором и сушили с использованием колонки для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,30$ мин; $[M+H]^+$ 531,3. Метод 2minLowpHv03.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,09 (1H, д), 7,86 (1H, с), 7,84-7,71 (2H, мульт), 7,48 (2H, мульт), 7,28 (3H, мульт), 6,11 (2H, с), 4,71-4,12 (2H, мульт), 3,17 (1H, широкий), 2,92-2,64 (5H, широкий мульт), 2,41 (3H, с), 1,72 (4H, широкий).

Пример 88. (E)-1-(4-((3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. (E)-трет-Бутил 4-(3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору (E)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение AB) (1,3 г, 4,16 ммоль), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (0,775 г, 4,16 ммоль) и триэтиламина (2,321 мл, 16,65 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли ТЗР® 50% в EtOAc (2,94 мл, 5,00 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические растворы объединяли и промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение.

Стадия 2. (E)-3-(2-((5-Метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К раствору (Е)-трет-бутил 4-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперазин-1-карбоксилата (1,82 г, 3,79 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли ТФУ (20 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Тoluол (50 мл) добавляли и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ;

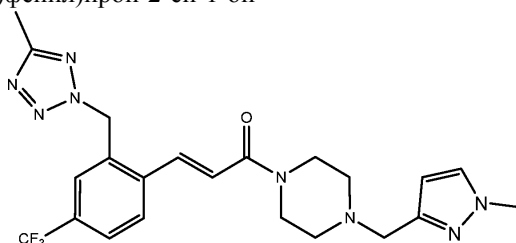
ЖХ-МС: R_t 0,73 мин; $[M+H]^+$ 381,8. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 3. (Е)-1-(4-((3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он.

К (Е)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-ону (350 мг, 0,708 ммоль) и 5-(хлорметил)-3-метил-1,2,4-оксадиазолу (коммерчески доступный) (103 мг, 0,779 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли триэтиламин (0,395 мл, 2,83 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество 5-(хлорметил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола (103 мг, 0,779 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой. Органическую часть сушили над колонкой для разделения фаз и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 3,51 мин; $[M+H]^+$ 477,4. Метод 8minLowpHv01.

Пример 89. (Е)-1-(4-((1-Метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он

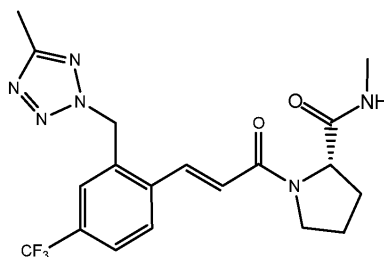


К (Е)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-ону (пример 88, стадия 2) (110 мг, 0,289 ммоль) в метаноле (2,621 мл) добавляли уксусную кислоту (0,262 мл) и 1-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегид (коммерчески доступный) (47,8 мг, 0,434 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли 2-пиколинборан (49,0 мг, 0,463 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, затем метанола в EtOAc (10%) давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 2,16 мин; $[M+H]^+$ 475,4. Метод 8minLowpHv01.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07 (1H, д), 7,85 (1H, с), 7,80 (1H, д), 7,75 (1H, д), 7,6 (1H, с), 7,24 (1H, с), 6,15-6,07 (3H, мульт), 3,79 (3H, с), 3,67-3,50 (4H, мульт), 3,48-3,28 (4H, мульт), 2,44-2,32 (7H, мульт).

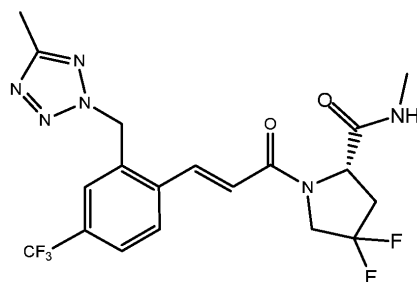
Пример 90. (S,E)-N-Метил-1-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пирролидин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (Е)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и (S)-N-метилпирролидин-2-карбоксамид (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: R_t = 1,12 мин; $[M+H]^+$ 423,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 91. (S,E)-4,4-Дифтор-N-метил-1-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пирролидин-2-карбоксамид



Стадия 1. (S)-трет-Бутил 4,4-дифтор-2-(метилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилат.

К (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоновой кислоте (коммерчески доступной) (442 мг, 1,759 ммоль) и метиламин гидрохлориду (коммерчески доступный) (1188 мг, 17,59 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли триэтиламин (1,226 мл, 8,80 ммоль), затем по каплям ТЗР® (50% в ДМФ) (2,054 мл, 3,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. В реакционную смесь добавляли EtOAc и воду и водный слой удаляли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным соевым раствором и сушили над картриджом для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое обрабатывали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. (S)-4,4-Дифтор-N-метилпирролидин-2-карбоксамид.

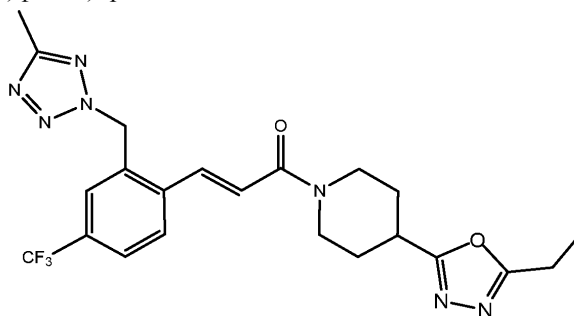
К (S)-трет-бутил 4,4-дифтор-2-(метилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилату (446 мг, 1,688 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли ТФУ (1,560 мл, 20,25 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Образовавшийся остаток помещали на картридж Isolute® SCX-2, элюируя с помощью MeOH, затем 2M NH₃ в MeOH. Метанольные аммиачные фракции концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт использовали на следующей стадии дополнительной очистки.

Стадия 3. (S,E)-4,4-Дифтор-N-метил-1-(3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пирролидин-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и (S)-4,4-дифтор-N-метилпирролидин-2-карбоксамид (стадия 2);

ЖХ-МС: R_t = 1,14 мин; [M+H]⁺ 459,3. Метод 2minLowpHv03.

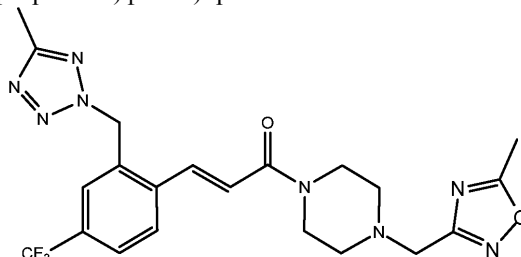
Пример 92. (E)-1-(4-(5-Этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и 2-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение IC);

ЖХ-МС: R_t = 3,77 мин; [M+H]⁺ 476,4. Метод 8minLowpHv01.

Пример 93. (E)-1-(4-((5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он

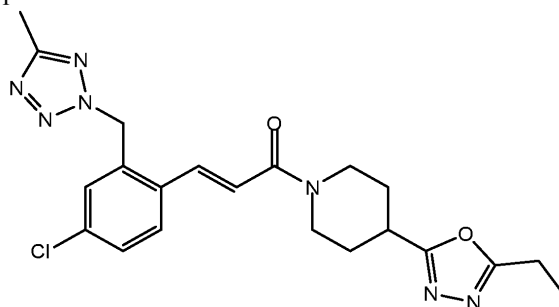


Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное

соединение АВ) и 5-метил-3-(пиперазин-1-илметил)-1,2,4-оксадиазола (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 1,05$ мин; $[M+H]^+$ 476,9. Метод 2minLowpHv03.

Пример 94. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. (E)-Метил 1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбоксилат.

К раствору (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) (700 мг, 2,51 ммоль), метилпиперидин-4-карбоксилату (коммерчески доступный) (451 мг, 2,51 ммоль) и триэтиламину (1,400 мл, 10,05 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли по каплям ТЗР® (50% в ДМФ) (1,760 мл, 3,01 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным соевым раствором и сушили над колонкой для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,19$ мин; $[M+H]^+$ 404,4. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 2. (E)-1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

К (E)-метил 1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбоксилату (829 мг, 2,053 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли 2М гидроксид натрия (3,08 мл, 6,16 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, оставляя водный остаток. Остаток разбавляли минимальным объемом EtOAc и водный слой подкисляли до pH 1 с использованием 1М HCl (водн.). Продукт экстрагировали с использованием DCM и сушили с использованием колонки для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: $R_t = 1,06$ мин; $[M+H]^+$ 390,4. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 3. (E)-трет-Бутил 2-(1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбонил)гидразинкарбоксилат.

К раствору (E)-1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (735 мг, 1,885 ммоль), трет-бутил гидразинкарбоксилата (коммерчески доступный) (249 мг, 1,885 ммоль) и триэтиламина (1,051 мл, 7,54 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли по каплям ТЗР® (50% в ДМФ) (1,321 мл, 2,262 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и образовавшийся остаток выливали в воду, затем экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным соевым раствором и сушили с использованием колонки для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,14$ мин; $[M+H]^+$ 504,5. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 4. (E)-1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбогидразид.

К (E)-трет-бутил 2-(1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбонил)гидразинкарбоксилату (685 мг, 1,359 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли ТФУ (1,257 мл, 16,31 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Образовавшийся остаток помещали на картридж Isolute® SCX-2, элюируя с помощью MeOH, затем 2М NH₃ в MeOH. Метанольные аммиачные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ;

ЖХ-МС: $R_t = 0,89$ мин; $[M+H]^+$ 405,5. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 5. (E)-1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-N'-пропионил-пиперидин-4-карбогидразид.

К раствору (E)-1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-

карбогидразида (150 мг, 0,371 ммоль), пропановой кислоты (0,028 мл, 0,371 ммоль) и триэтиламина (0,259 мл, 1,857 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли по каплям ТЗР® (50% в ДМФ) (0,260 мл, 0,446 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавление EtOAc приводило к образованию белой суспензии. Раствор фильтровали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

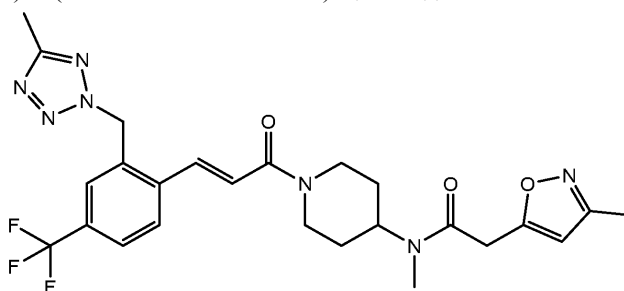
ЖХ-МС: $R_t = 0,98$ мин; $[M+H]^+$ 460,5. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 6. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К (E)-1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-N'-пропионилпиперидин-4-карбогидриду (80 мг, 0,174 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DIPEA (0,182 мл, 1,044 ммоль), полимерно связанный трифенилфосфин (загрузка 3 ммоль/г) (124 мг, 0,261 ммоль) и гексахлорэтан (124 мг, 0,522 ммоль), реакцию смесь нагревали до температуры 45°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали в вакууме и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, затем метанола в EtOAc (10%) давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,15$ мин; $[M+H]^+$ 442,4. Метод 2minLowpHv03.

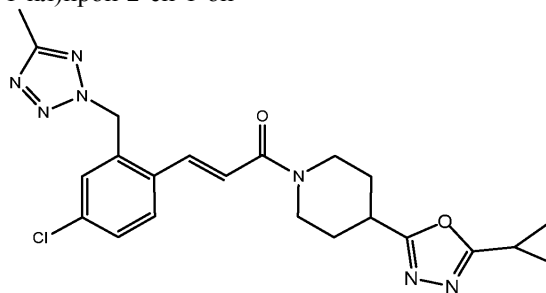
Пример 95. (E)-N-метокси-N-(1-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)-2-(3-метилизоксазол-5-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (пример 84, стадия 2) и 2-(3-метилизоксазол-5-ил)уксусной кислоты (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 1,20$ мин; $[M+H]^+$ 532,4. Метод 2minLowpHv03.

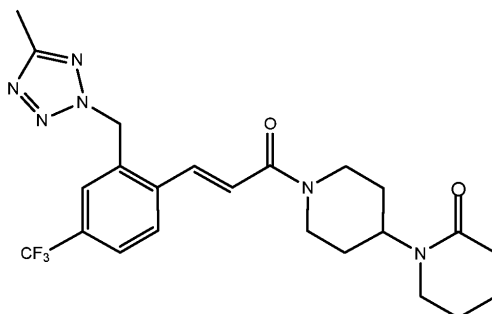
Пример 96. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 84, исходя из (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) и 2-циклопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение В);

ЖХ-МС: $R_t = 3,67$ мин; $[M+H]^+$ 454,4. Метод 8minLowpHv01.

Пример 97. (E)-1'-(3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)-[1,4'-бипиперидин]-2-он

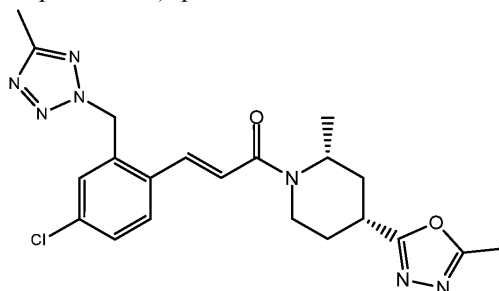


Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (E)-

3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты и [1,4'-биперидин]-2-она (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 3,66$ мин; $[M+H]^+$ 477,5. Метод 8minLowpHv01.

Пример 98. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-((2R,4R)-2-метил-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Диастереомерную смесь указанного в заголовке соединения получали таким же способом, как по примеру 84, исходя из (Е)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) и 2-метил-5-(2-метилпиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение J).

Хиральное разделение в следующих условиях давало указанное в заголовке соединение.

Подробности метода.

Колонка: Chiralpak IC, 250×10 мм, 5 мкм при 35°C.

Подвижная фаза: 50% изопропанол/50% CO₂.

Поток: 10 мл/мин.

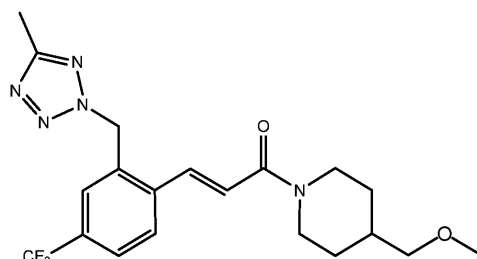
Определение: УФ при 220 нм.

Система: Berger Minigram SFC1.

Второй элюируемый пик: SFC время удерживания= 23,52 мин.

ЖХ-МС: $R_t = 3,48$ мин; $[M+H]^+$ 442,3. Метод 8minLowpHv01.

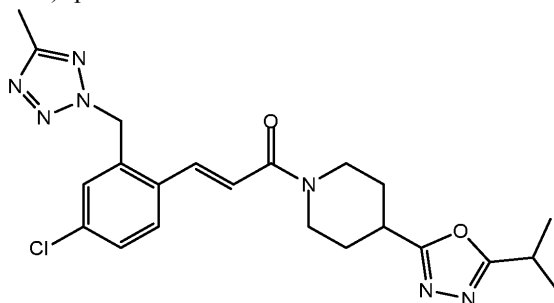
Пример 99. (Е)-1-(4-(Метоксиметил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (Е)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты и 4-(метоксиметил)пиперидина (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 4,01$ мин; $[M+H]^+$ 424,3. Метод 8minLowpHv01.

Пример 100. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стади 1. (Е)-1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-N'-изобутирилпиперидин-4-карбогидразид.

К раствору (Е)-1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбогидразида (пример 94, стадия 4) (150 мг, 0,371 ммоль), изобутановой кислоты (0,034 мл, 0,371 ммоль) и триэтиламина (0,259 мл, 1,857 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли по каплям ТЗР® (50% в ДМФ) (0,260 мл, 0,446 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический растворитель удаляли при пони-

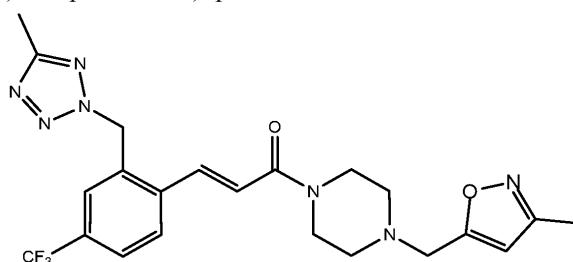
женном давлении. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К (E)-1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-N'-изобутирил пиперидин-4-карбогидразиду (176 мг, 0,371 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли реактив Бёрджесса (221 мг, 0,928 ммоль) и перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 3 ч, затем дополнительное количество реактива Бёрджесса (221 мг, 0,928 ммоль), и перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение еще 3 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали в вакууме. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, затем метанола в EtOAc (10%) давала указанное в заголовке соединение. Сырой продукт затем растворяли в EtOAc и промывали водой, насыщенным соевым раствором и сушили над колонкой для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: $R_t = 1,21$ мин; $[M+H]^+$ 456,5. Метод 2minLowpHv03.

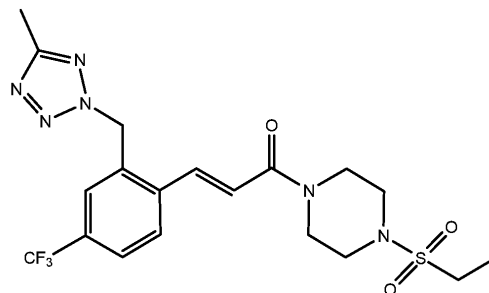
Пример 101. (E)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(4-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 89, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (пример 88, стадия 2) и 3-метилизоксазол-5-карбальдегида (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 1,01$ мин; $[M+H]^+$ 476,3. Метод 2minLowpHv03.

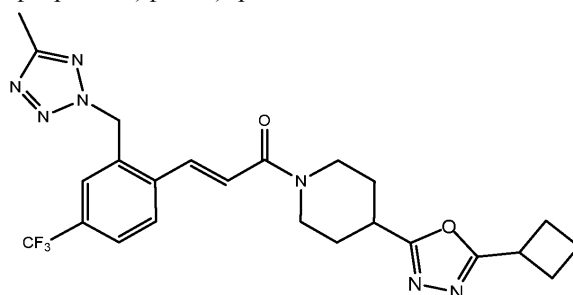
Пример 102. (E)-1-(4-(Этилсульфонил)пиперазин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и 1-(этилсульфонил)пиперазина;

ЖХ-МС: $R_t = 1,24$ мин; $[M+H]^+$ 473,3. Метод 2minLowpHv03.

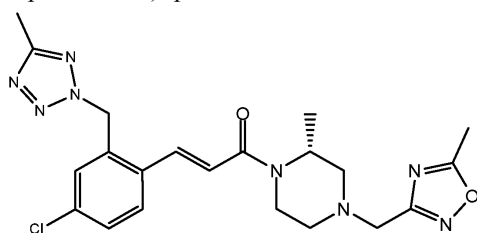
Пример 103. (E)-1-(4-(5-Циклобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и 2-циклобутил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение ID);

ЖХ-МС: $R_t = 4,03$ мин; $[M+H]^+$ 502,4. Метод 8minLowpHv01.

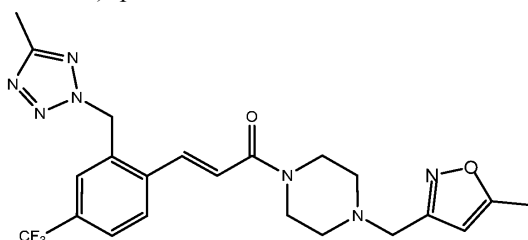
Пример 104. (R,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-метил-4-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) и (R)-5-метил-3-((3-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазола (промежуточное соединение К);

ЖХ-МС: $R_t = 1,09$ мин; $[M+H]^+$ 457,5. Метод 2minLowpHv03.

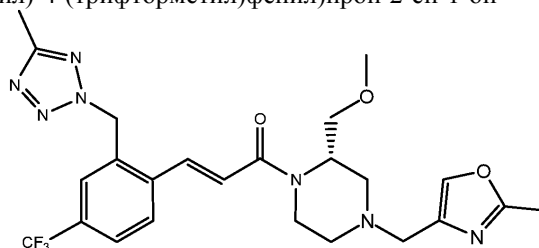
Пример 105. (E)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(4-((5-метил-изоксазол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 89, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (пример 88, стадия 2) и 5-метилизоксазол-3-карбальдегида (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 2,84$ мин; $[M+H]^+$ 576,6. Метод 8minLowpHv01.

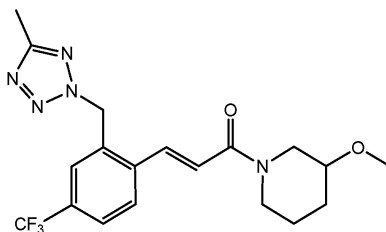
Пример 106. (S,E)-1-(2-(Метоксиметил)-4-((2-метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и (S)-4-((3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)метил)-2-метилоксазола (промежуточное соединение L);

ЖХ-МС: $R_t = 2,58$ мин; $[M+H]^+$ 521,3. Метод 8minLowpHv01.

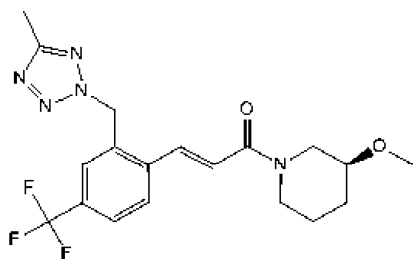
Пример 107. rac-(E)-1-(3-Метоксиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



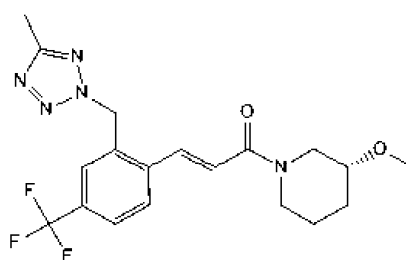
Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и 3-метоксиперидина (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 1,23$ мин; $[M+H]^+$ 410,6. Метод 2minLowpHv03.

Пример 108а: ((R или S),E)-1-(3-метоксиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он и пример 108b: ((R или S),E)-1-(3-метоксиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



(S)-стереоизомер



(R)-стереоизомер

гас-(E)-1-(3-Метоксипиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он (пример 107) очищали путем хирального разделения с помощью SFC с использованием следующих условий.

Подробности метода.

Колонка: Chiralpak AD-H 250×10 мм, 5 мкм при 35°C.

Подвижная фаза: 25% метанол/75% CO₂.

Поток: 10 мл/мин.

Определение: УФ при 220 нм.

Аппарат: Berger Minigram SFC2.

Пример 108b: ((R или S),E)-1-(3-метоксипиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он.

Первый элюируемый пик:

SFC время удерживания 2,87 мин.

ЖХ-МС: R_t = 1,24 мин; [M+H]⁺ 409,8. Метод 2minLowpHv03.

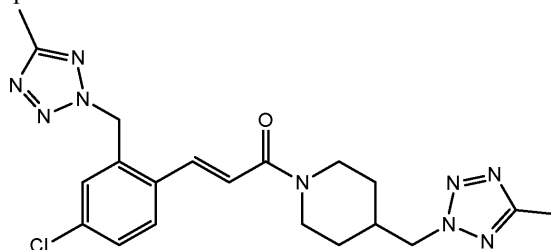
Пример 108a: ((R или S),E)-1-(3-метоксипиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он.

Второй элюируемый пик:

SFC время удерживания = 3,68 мин.

ЖХ-МС: R_t = 1,24 мин; [M+H]⁺ 409,8. Метод 2minLowpHv03.

Пример 109. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К раствору (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) (200 мг, 0,718 ммоль), пиперидин-4-илметанола (коммерчески доступный) (83 мг, 0,718 ммоль) и триэтиламина (0,400 мл, 2,87 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли по каплям ТЗР® (50% в ДМФ) (0,503 мл, 0,861 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между смесью насыщенного солевого раствора и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1:1, 50 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над колонкой для разделения фаз и растворитель удаляли при пониженном давлении. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 0,94 мин; [M+H]⁺ 376,4. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 2. (E)-1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)метил метансульфонат.

(E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (1 г, 2,66 ммоль) в DCM (10 мл) охлаждали до температуры 0°C. Добавляли триэтиламин (0,445 мл, 3,19 ммоль), затем по каплям дополнительное количество метансульфонил хлорида (0,249 мл, 3,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 3 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и органические экстракты сушили над колонкой для разделения фаз. Образовавшийся остаток помещали на картридж Isolute® SCX-2e,

элюируя с помощью MeOH, затем 2M NH₃ в MeOH. Метанольные аммиачные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения;

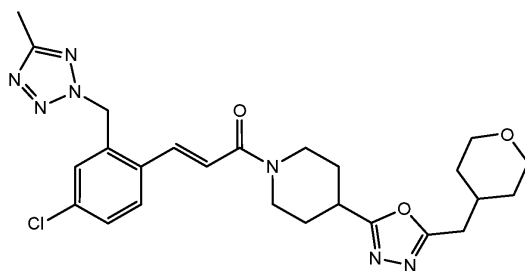
ЖХ-МС: R_t = 1,17 мин; [M+H]⁺ 454,2. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 3. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К 5-метил-2Н-тетразолу (коммерчески доступный) (148 мг, 1,762 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляли карбонат цезия (574 мг, 1,762 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 5 мин. Добавляли (E)-1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)метил метансульфонат (400 мг, 0,881 ммоль) в ДМФ (2 мл) и реакционную смесь нагревали при температуре 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Часть водного слоя опять экстрагировали EtOAc и органические экстракты объединяли. Объединенные органические экстракты сушили над колонкой для разделения фаз и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, затем метанола в EtOAc (10%) давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t = 1,19 мин; [M+H]⁺ 442,3. Метод 2minLowpHv03.

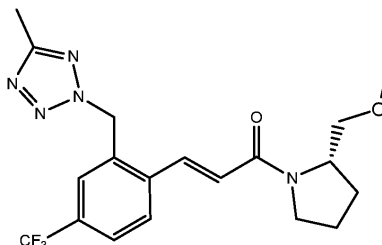
Пример 110. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 100 (стадии 1 и 2), исходя из (E)-1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбогидрида (пример 94, стадия 4) и 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)уксусной кислоты (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: R_t = 1,15 мин; [M+H]⁺ 512,6. Метод 2minLowpHv03.

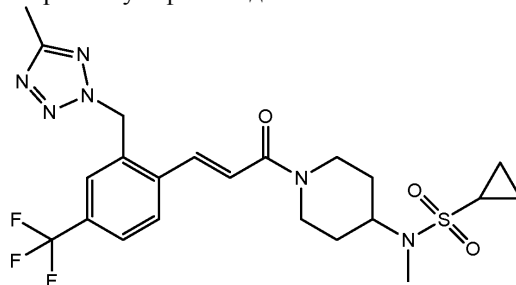
Пример 111. (S,E)-1-(2-(Метоксиметил)пирролидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и (S)-2-(метоксиметил)пирролидина (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: R_t = 1,2 9 мин; [M+H]⁺ 410,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 112. (E)-N-Метил-N-(1-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)циклопропансульфонамид

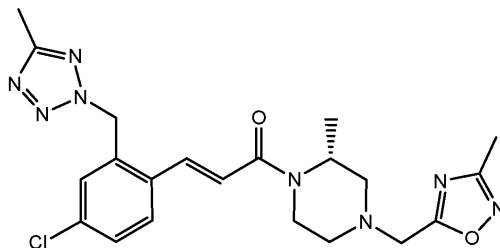


К гидроклориду (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (пример 84, стадия 2) (131 мг, 0,294 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли триэтиламин (0,123 мл, 0,883 ммоль), затем циклопропансульфонил хлорид (коммерчески доступный) (0,060 мл, 0,589 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в те-

чение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой. Органические экстракты сушили над колонкой для разделения фаз и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,24$ мин; $[M+H]^+$ 513,6. Метод 2minLowpHv03.

Пример 114. (R,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-метил-4-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. (R,E)-трет-Бутил 4-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К раствору (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) (5 г, 17,94 ммоль), (R)-трет-бутил 3-метилпиперазин-1-карбоксилата (5,64 г, 17,94 ммоль) и триэтиламина (10,00 мл, 71,8 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (12,57 мл, 21,53 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc. Органические растворы объединяли и промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0-75% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t 1,36$ мин; $[M-100+H]^+$ 361,4. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 2. (R,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

ТФУ (40 мл) осторожно добавляли к раствору (R,E)-трет-бутил 4-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (7,2 г, 15,62 ммоль) в DCM (40 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли толуол и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь энергично перемешивали в диэтиловом эфире и образовывалось твердое вещество белого цвета. Твердый продукт собирали путем фильтрации, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакуумной печи в течение 18 ч с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: $R_t 0,70$ мин; $[M+H]^+$ 361,3. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 3. (R,E)-трет-Бутил 2-(4-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-3-метилпиперазин-1-ил)ацетат.

К смеси (R,E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (2 г, 4,21 ммоль) и карбоната калия (1,281 г, 9,27 ммоль) в ДМФ (12 мл) добавляли по каплям трет-бутил бромид ацетат (0,685 мл, 4,63 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединяли и промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: $R_t 1,05$ мин; $[M+H]^+$ 475,5. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 4. (R,E)-2-(4-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-3-метилпиперазин-1-ил)уксусная кислота.

К раствору (R,E)-трет-бутил 2-(4-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-3-метилпиперазин-1-ил)ацетата (1,4 г, 2,95 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли ТФУ (25 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и растирали в диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: $R_t 0,85$ мин; $[M+H]^+$ 419,4. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 5. (Z)-N'-2-((R)-4-((E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-3-метилпиперазин-1-ил)ацетокси)ацетимидаид.

К раствору (R,E)-2-(4-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-3-метилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (250 мг, 0,597 ммоль), N-гидроксиацетимидаида (коммерчески доступный) (44,2 мг, 0,597 ммоль) и триэтиламина (0,333 мл, 2,387 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли по каплям ТЗР® (50% в ДМФ) (0,418 мл, 0,716 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выливали в воду и

экстрагировали EtOAc и промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным соевым раствором и сушили с использованием колонки для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, затем метанола в EtOAc (10%) давала указанное в заголовке соединение;

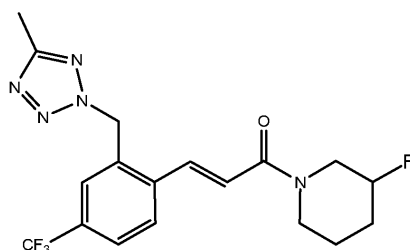
ЖХ-МС: $R_t = 0,84$ мин; $[M+H]^+$ 475,6. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 6. (R,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-метил-4-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К (Z)-N'-(2-((R)-4-((E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-3-метилпиперазин-1-ил)ацетокси)ацетимидамиду (140 мг, 0,295 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли на шпателе молекулярные сита и смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали в вакууме и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, затем метанола в EtOAc (10%) давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,14$ мин; $[M+H]^+$ 457,3. Метод 2minLowpHv03.

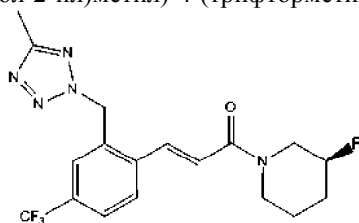
Пример 115. гас-(E)-1-(3-Фторпиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



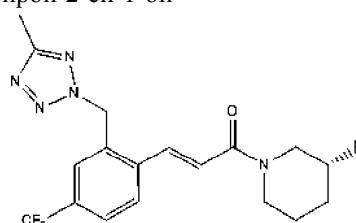
Рацемическую смесь указанного в заголовке соединения получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и 3-фторпиперидина (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 1,26$ мин; $[M+H]^+$ 398,3. Метод 2minLowpHv03.

Пример 115а: ((R или S),E)-1-(3-фторпиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он и пример 115b: ((R или S),E)-1-(3-фторпиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



(S)-стереоизомер



(R)-стереоизомер

Рацемический (E)-1-(3-фторпиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он (пример 115) (219 мг, 0,551 ммоль) очищали с помощью SFC в следующих условиях.

Подробности метода.

Колонка: Chiralpak IC, 250×10 мм, 5 мкм при 35°C.

Подвижная фаза: 50% изопропанол/50% CO₂.

Поток: 10 мл/мин.

Определение: УФ при 220 нм.

Система: Berger Minigram SFC1.

Пример 115а: ((R или S),E)-1-(3-фторпиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он.

Второй элюируемый пик:

SFC время удерживания= 3,16 мин.

ЖХ-МС: $R_t = 1,26$ мин; $[M+H]^+$ 398,5. Метод 2minLowpHv03.

Пример 115b: ((R или S),E)-1-(3-фторпиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он.

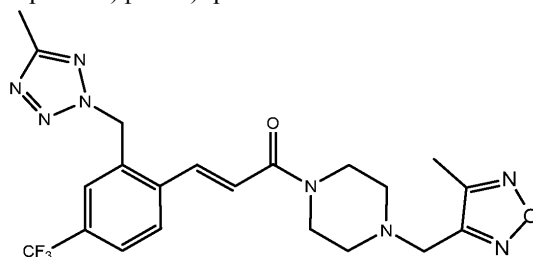
Первый элюируемый пик:

SFC время удерживания= 3,04 мин.

Пик 1 = 103 мг (3,04 мин).

ЖХ-МС: $R_t = 1,26$ мин; $[M+H]^+$ 398,6. Метод 2minLowpHv03.

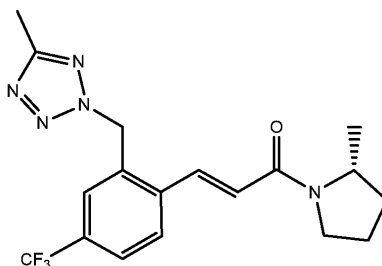
Пример 116. (E)-1-(4-((4-Метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и 3-метил-4-(пиперазин-1-илметил)-1,2,5-оксадиазола (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 3,79$ мин; $[M+H]^+$ 477,3. Метод 8minLowpHv01.

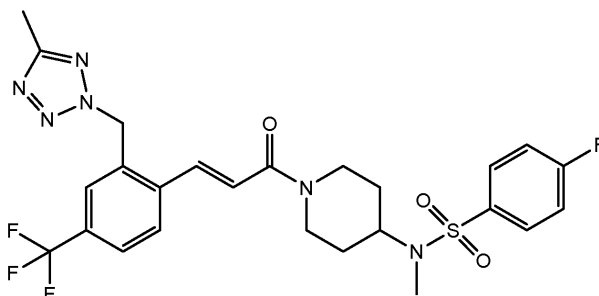
Пример 117. (R,E)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(2-метилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и (R)-2-метилпирролидина (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 1,29$ мин $[M+H]^+$ 379,8. Метод 2minLowpHv03.

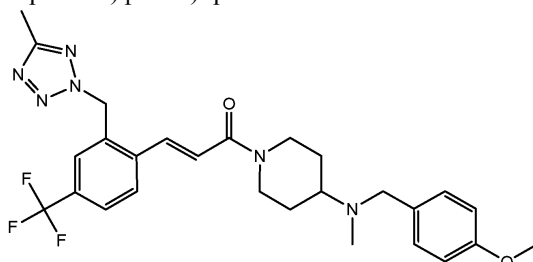
Пример 118. (E)-4-Фтор-N-метил-N-(1-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)бензолсульфонамид



К (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-ону (пример 84, стадия 2) (131 мг, 0,294 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли триэтиламин (0,123 мл, 0,883 ммоль), затем 4-фторбензол-1-сульфонил хлорид (коммерчески доступный) (115 мг, 0,589 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли DCM и промывали водой, органическую часть сушили над колонкой для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане дала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,38$ мин; $[M+H]^+$ 567,3. Метод 2minLowpHv03.

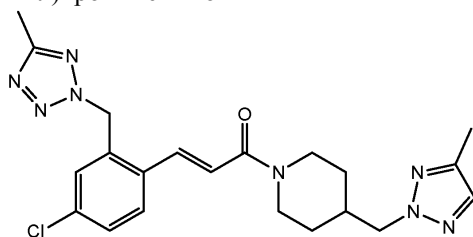
Пример 119. (E)-1-(4-((4-Метоксибензил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 89, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (пример 84, стадия 2) и 4-метоксибензальдегида (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 0,91$ мин; $[M+H]^+$ 529,5. Метод 2minLowpHv03.

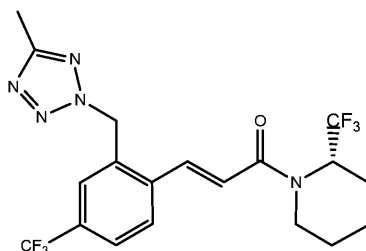
Пример 120. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



К 4-метил-1H-1,2,3-триазолу (коммерчески доступный) (128 мг, 1,536 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли гидрид натрия (60%-ный в минеральном масле) (66,5 мг, 1,664 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли (E)-1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)метил метансульфонат (пример 109, стадия 2) (581 мг, 1,280 ммоль), смесь нагревали до температуры 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и выливали в EtOAc и промывали избытком воды, насыщенным солевым раствором и сушили над разделителем фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, затем 10% метанол в EtOAc давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,23$ мин; $[M+H]^+$ 441,5. Метод 2minLowpHv03.

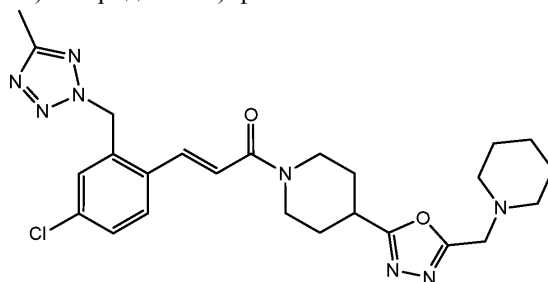
Пример 121. (S,E)-3-(2-((5-Метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(2-(трифторметил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и (S)-2-(трифторметил)пиперидина (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 1,45$ мин; $[M+H]^+$ 448,2. Метод 2minLowpHv03.

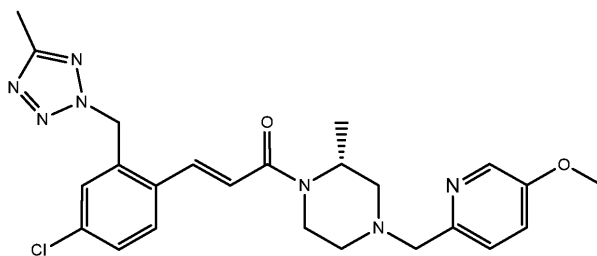
Пример 122. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-(пиперидин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 100 (стадии 1 и 2), исходя из (E)-1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбогидрида (пример 94, стадия 4) и 2-(пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (коммерчески доступная);

ЖХ-МС: $R_t = 0,78$ мин; $[M+H]^+$ 511,4. Метод 2minLowpHv03.

Пример 123. (R,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метоксипиперидин-2-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. (R,E)-трет-бутил 4-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоте (промежуточное соединение А) (1,29 г, 4,63 ммоль) в NMP (15 мл) добавляли HATU (2,112 г, 5,55 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли (R)-трет-бутил 3-метилпиперазин-1-карбоксилат (0,927 г, 4,63 ммоль), затем DIPEA (1,617 мл, 9,26 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органическую часть промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным солевым раствором и сушили над колонкой для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,23$ мин; $[M+H]^+ 461,3$. Метод 2minLowpH.

Стадия 2. (R,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К (R,E)-трет-бутил 4-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилату (2,1 г, 4,56 ммоль) в DCM (22 мл) добавляли ТФУ (4,21 мл, 54,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Образовавшийся остаток помещали на картридж Isolute® SCX-2, элюируя с помощью MeOH, затем 2M NH₃ в MeOH. Метанольные аммиачные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения;

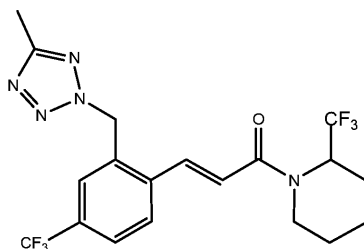
ЖХ-МС: $R_t = 2,40$ мин; $[M+H]^+ = 361,6$. Метод 10minLowpH.

Стадия 3. (R,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Указанное в заголовке соединение получали с использованием подобным способом, что и по примеру 89, исходя из (R,E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (стадия 2) и 5-метоксипиридина (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 3,04$ мин; $[M+H]^+ 482,6$. Метод 10minLowpH.

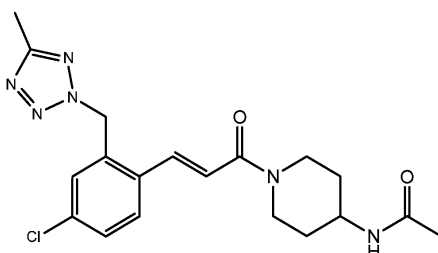
Пример 124. (E)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(2-(трифторметил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали подобным способом, что и по примеру 86, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и 2-(трифторметил)пиперидина (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 1,47$ мин; $[M+H]^+ 448,2$. Метод 2minLowpHv03.

Пример 125. (E)-N-(1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)ацетамид

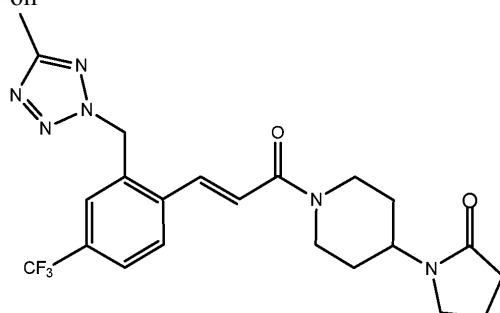


Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (E)-

3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) и N-(пиперидин-4-ил)ацетамида (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 0,97$ мин; $[M+H]^+$ 403,3. Метод 2minLowpH.

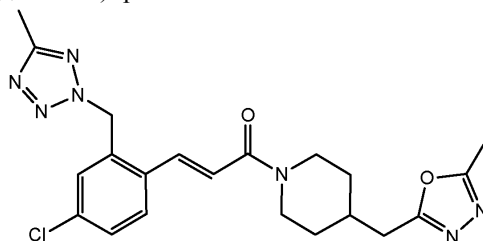
Пример 126. (Е)-1-(1-(3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 86, исходя из (Е)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и 1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 3,55$ мин; $[M+H]^+$ 463,4. Метод 8minLowpHv01.

Пример 127. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. (Е)-Этил 2-(1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)ацетат.

К (Е)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоте (промежуточное соединение А) (700 мг, 2,51 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли НАТУ (1146 мг, 3,01 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли этил 2-(пиперидин-4-ил)ацетат (коммерчески доступный) (430 мг, 2,51 ммоль), затем DIPEA (1,316 мл, 7,54 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным соевым раствором и сушили над колонкой для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,19$ мин; $[M+H]^+$ 432,6. Метод 2minLowpH.

Стадия 2. (Е)-2-(1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)уксусная кислота.

К (Е)-этил 2-(1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)ацетату (813 мг, 1,882 ммоль) в ТГФ (9 мл) добавляли 2М гидроксид натрия (2,82 мл, 5,65 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подщелачивали до pH 14 с использованием 2М гидроксида натрия и полученный водный раствор промывали EtOAc. Часть водного слоя подкисляли до pH 1 с использованием 1М HCl и полученный твердый продукт экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над колонкой для разделения фаз и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: $R_t = 0,99$ мин; $[M+H]^+$ 404,4. Метод 2minLowpH.

Стадия 3. (Е)-N'-Ацетил-2-(1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)ацетогидразид.

К (Е)-2-(1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоте (200 мг, 0,495 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли НАТУ (226 мг, 0,594 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Добавляли ацетогидразид (36,7 мг, 0,495 ммоль), затем DIPEA (0,259 мл, 1,486 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную смесь выливали в воду, затем добавляли EtOAc, при этом продукт выпадал в осадок. Твердый продукт собирали путем фильтрации в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

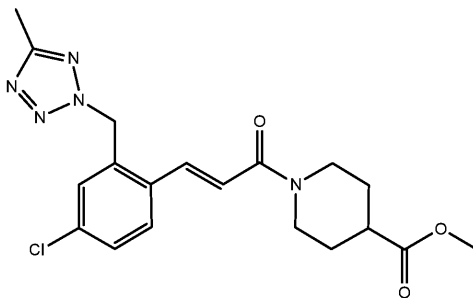
ЖХ-МС: $R_t = 0,89$ мин; $[M+H]^+$ 460,6. Метод 2minLowpH.

Стадия 4. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К (E)-N'-ацетил-2-(1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)ацетогидразиду (150 мг, 0,326 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DIPEA (0,342 мл, 1,957 ммоль), полимерносвязанный трифенилфосфин (233 мг, 0,489 ммоль) и гексахлорэтан (232 мг, 0,978 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры 45°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, затем 10% метанол в EtOAc давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,02$ мин; $[M+H]^+$ 442,6. Метод 2minLowpH.

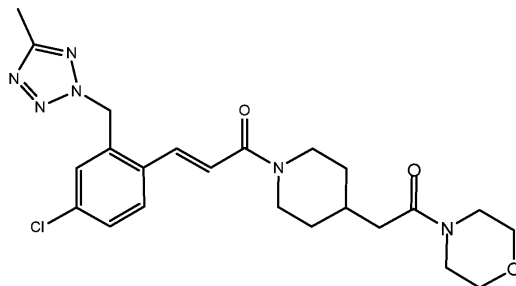
Пример 128. (E)-Метил 1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой по примеру 123, стадия 1;

ЖХ-МС: $R_t = 1,08$ мин; $[M+H]^+$ 404,6. Метод 2minLowpH.

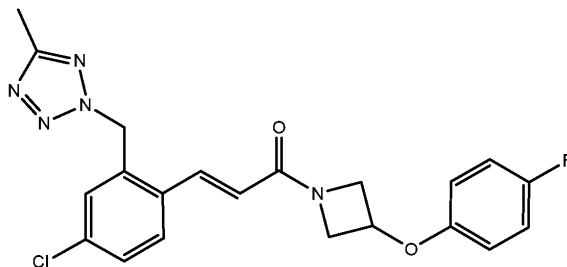
Пример 129. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(2-морфолино-2-оксоэтил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



К (E)-2-(1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоте (пример 127, стадия 2) (100 мг, 0,248 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли НАТУ (113 мг, 0,297 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Добавляли морфолин (0,022 мл, 0,248 ммоль) и затем DIPEA (0,130 мл, 0,743 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным солевым раствором и сушили над колонкой для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, затем 10% метанол в EtOAc давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 3,99$ мин; $[M+H]^+$ 473,7. Метод 10minLowpH.

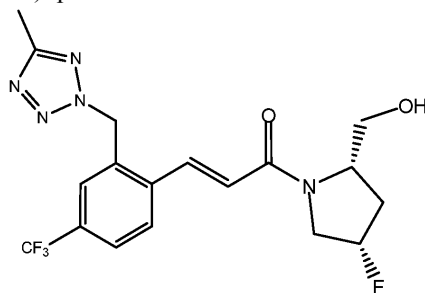
Пример 130. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(3-(4-фторфенокси)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 123 стадия 1, исходя из (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) и (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 1,21$ мин; $[M+H]^+$ 428,1. Метод 2minLowpH.

Пример 131. (E)-1-((2S,4S)-4-Фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он

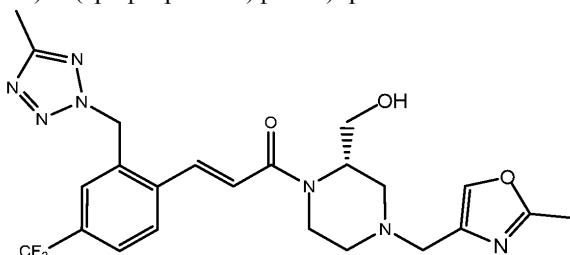


К (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоте (промежуточное соединение АВ) (250 мг, 0,801 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли HATU (365 мг, 0,961 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли ((2S,4S)-4-фторпирролидин-2-ил)метанол (коммерчески доступный) (95 мг, 0,801 ммоль), затем DIPEA (0,420 мл, 2,402 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным соевым раствором и сушили с использованием колонки для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,11$ мин; $[M+H]^+$ 414,2. Метод 2minLowpHv03.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,11-7,94 (1H, мульт), 7,91-7,75 (3H, мульт), 7,17-6,91 (1H, мульт), 6,11 (2H, с), 5,49-5,23 (1H, мульт), 5,10-4,85 (1H, мульт), 4,38-4,18 (1H, мульт), 4,00-3,73 (2H, мульт), 3,53-3,36 (2H, мульт), 2,42 (3H, с), 2,36-2,12 (2H, мульт).

Пример 132. (S,E)-1-(2-(Гидроксиметил)-4-((2-метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. (S,E)-трет-Бутил 3-(гидроксиметил)-4-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперазин-1-карбоксилат.

К (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоте (промежуточное соединение АВ) (100 мг, 0,320 ммоль) в NMP (1,5 мл) добавляли HATU (146 мг, 0,384 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли (S)-трет-бутил 3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (69,3 мг, 0,320 ммоль), затем DIPEA (0,168 мл, 0,961 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органические продукты промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным соевым раствором и сушили с использованием колонки для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,30$ мин; $[M+H]^+$ 511,3. Метод 2minHighpHv03.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,12-7,98 (1H, мульт), 7,90-7,72 (3H, мульт), 7,22 (1H, д), 6,11 (2H, с), 4,90 (1H, шир.), 4,56-3,74 (4H, мульт), 3,45 (2H, шир.), 3,06-2,74 (3H мульт), 2,42 (3H, с), 1,42 (9H, с).

Стадия 2. (S,E)-1-(2-(Гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он.

К (S,E)-трет-бутил 3-(гидроксиметил)-4-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперазин-1-карбоксилату (383 мг, 0,750 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли ТФУ (0,694 мл, 9,00 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Образовавшийся остаток помещали на картридж Isolute® SCX-2, элюируя с помощью MeOH, затем 2M NH_3 в MeOH. Метанольные аммиачные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: $R_t = 0,75$ мин; $[M+H]^+$ 411,0. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 3. (S,E)-1-(2-(Гидроксиметил)-4-((2-метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-(2-((5-

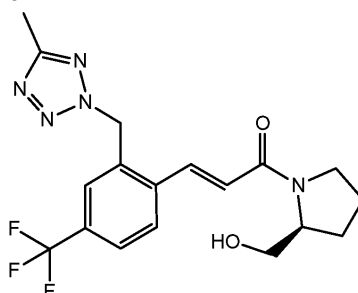
метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он.

К (S,E)-1-(2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-ону (487 мкл, 0,244 ммоль) в метаноле (443 мкл) добавляли уксусную кислоту (44,3 мкл) и 2-метилоксазол-4-карбальдегид (коммерчески доступный) (27,1 мг, 0,244 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли 2-пиколинборан (41,3 мг, 0,390 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изо-гексане давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС 2: $R_t = 0,85$ мин; $[M+H]^+$ 506,4. Метод 2minLowpHv03.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,11-7,96 (1H мульт), 7,88-7,66 (4H, мульт), 7,21 (1H, д), 6,1- (2H, с), 4,86-4,66 (1H, мульт), 4,54-3,90 (2H, мульт), 3,77-3,49 (2H, мульт), 3,45-3,44 (2H, шир.), 3,00-2,73 (2H, мульт), 2,41 (3H, с), 2,37 (3H, с), 2,10-1,86 (3H, мульт).

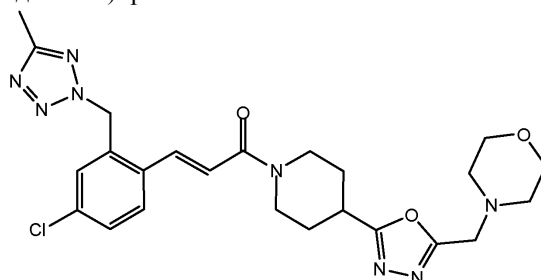
Пример 133. (S,E)-1-(2-(Гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 129, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и (S)-пирролидин-2-илметанола (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 1,15$ мин; $[M+H]^+$ 396,5. Метод 2minLowpHv03.

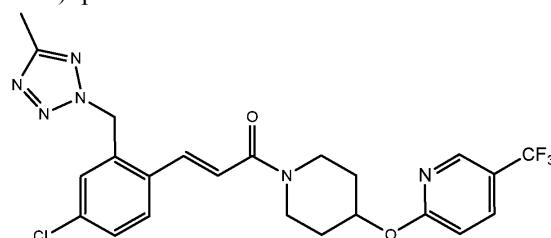
Пример 134. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-(морфолинометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 127 стадии 1-4, исходя из (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) и метилпиперидин-4-карбоксилата;

ЖХ-МС: $R_t = 0,86$ мин; $[M+H]^+$ 513,5. Метод 2minLowpH.

Пример 135. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-(трифторметил)пиперидин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-гидроксипиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоте (промежуточное соединение А) (1 г, 3,59 ммоль) в NMP (16 мл) добавляли НАТУ (1,637 г, 4,31 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли пиперидин-4-ол (коммерчески доступный) (0,363 г, 3,59 ммоль), затем DIPEA (1,253 мл, 7,18 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным соевым раствором и сушили

над колонкой для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, затем метанола в EtOAc (10%) давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 0,92$ мин; $[M+H]^+$ 362,2. Метод 2minLowpH.

Стадия 2. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К полимерносвязанному трифенилфосфину (461 мг, 1,382 ммоль) в DCM (5528 мкл) при температуре 0°C добавляли ди-трет-бутил азодикарбоксилат (255 мг, 1,106 ммоль), затем 5-(трифторметил)пиридин-2-ол (коммерчески доступный) (45,1 мг, 0,276 ммоль) и (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-гидроксипиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (100 мг, 0,276 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали в вакууме и растворитель удаляли при пониженном давлении. К фильтрату добавляли ТФУ (1 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли DCM и промывали HCl (1M). Органическую часть сушили над колонкой для разделения фаз и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем препаративной ЖХВД в следующих условиях:

Препаративный анализ 50-98% градиент низкий pH 8,5 мин УФ один триггер

Waters Sunfire C18, 150×30 мм, 5 мкм

A= 0,1% ТФУ в воде, B=0,1% ТФУ в MeCN

0,0-0,5 мин 50% B 30 мл/мин

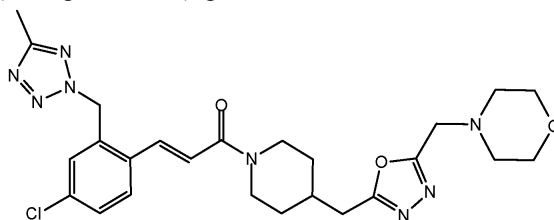
0,5-1,0 мин 50% B 30-50 мл/мин

1,0-7,25 мин 50-98% B, 7,25-8,3 мин 98% B, 8,3-8,5 мин 98-50% B 50 мл/мин

Фракции продукта концентрировали в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: $R_t = 5,85$ мин; $[M+H]^+$ 507,6. Метод 10minLowpH.

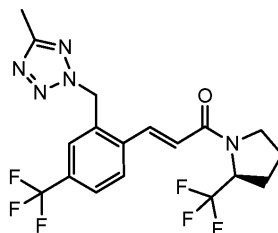
Пример 136. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-(морфолинометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 127 (стадии 3 и 4), исходя из (E)-2-(1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (пример 127, стадия 2) и 2-морфолиноацетогидразида (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 3,5$ мин; $[M+H]^+$ 527,3. Метод 10minLowpH.

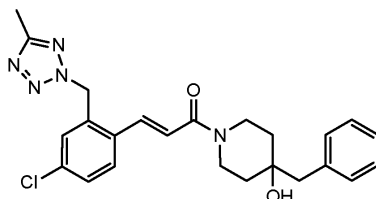
Пример 137. (S,E)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 123, стадия 1, исходя из (E)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и (S)-2-(трифторметил)пирролидина (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 1,15$ мин; $[M+H]^+$ 396,5. Метод 2minLowpHv03.

Пример 138. (E)-1-(4-Бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-он

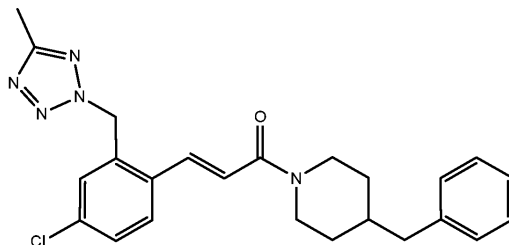


К 4-бензилпиперидин-4-олу в DMA (1 мл) добавляли триэтиламин (30 мкл, 0,200 ммоль), затем

предварительно перемешанный раствор (Е)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (0,1 ммоль) и НАТУ (0,120 ммоль) в DMA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь сушили в высоком вакууме. ДМСО (1 мл) добавляли к остатку, и очистка сырого продукта путем препаративной ЖХВД давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,19$ мин; $[M+H]^+$ 452,18. Метод 2minLowpHv01.

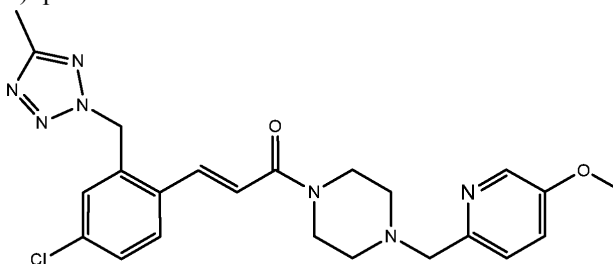
Пример 139. (Е)-1-(4-Бензилпиперидин-1-ил)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение было получено аналогично примеру 138, исходя из (Е)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) и 4-бензилпиперидина (коммерчески доступный);

ЖХ-МС: $R_t = 1,37$ мин; $[M+H]^+$ 436,2. Метод 2minLowpH.

Пример 140.1. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. трет-Бутил 4-акрилоилпиперазин-1-карбоксилат.

К трет-бутил пиперазин-1-карбоксилату (1 г, 5,37 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли акрилоил хлорид (0,512 мл, 6,44 ммоль) и DIPEA (1,875 мл, 10,74 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Спустя 18 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и продукт экстрагировали DCM. Органические экстракты сушили над колонкой для разделения фаз и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. (Е)-трет-Бутил 4-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперазин-1-карбоксилат.

К 2-(2-бром-5-хлорбензил)-5-метил-2Н-тетразолу (промежуточное соединение А, стадия 1) (1 г, 3,48 ммоль) и трет-бутил 4-акрилоилпиперазин-1-карбоксилату (0,836 г, 3,48 ммоль) в ДМФ (10 мл) в атмосфере азота добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (0,177 г, 0,348 ммоль) и триэтиламин (0,969 мл, 6,96 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры 80°C в течение 2 ч и затем давали охладиться до комнатной температуры. Смесь добавляли в воду и экстрагировали смесью EtOAc:Et₂O (400 мл:100 мл). Органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,22$ мин; $[M+H]^+$ 447,3. Метод 2minLowpH.

Стадия 3. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К (Е)-трет-бутил 4-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперазин-1-карбоксилату (477 мг, 1,067 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли ТФУ (0,493 мл, 6,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли следующую порцию ТФУ (0,493 мл, 6,40 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Образовавшийся остаток помещали на картридж Isolute® SCX-2, элюируя с помощью MeOH, затем 2М NH₃ в MeOH. Метанольные аммиачные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: $R_t = 0,94$ мин; $[M+H]^+$ 347,2. Метод 2minLowpH.

Стадия 4. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

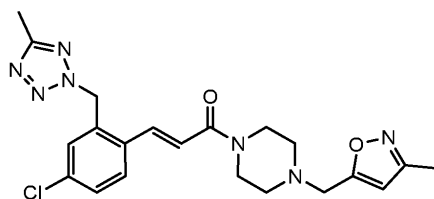
К (Е)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-ону (750 мг, 2,163 ммоль) в метаноле (19,700 мл) добавляли уксусную кислоту (1,970 мл) и 5-метоксипиридинальдегид (коммерчески доступный) (445 мг, 3,24 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли 2-пиколинборан (367 мг, 3,46 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, затем метанола в EtOAc (10%) давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 2,84$ мин; $[M+H]^+$ 468,6. Метод 10minLowpH.

Пример 140.2-140.9.

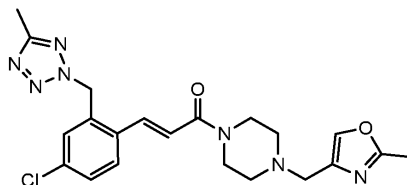
Следующие примеры осуществляли подобным способом, что и по примеру 140,1, исходя из (Е)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (пример 140,1, стадия 3) и подходящего коммерчески доступного альдегида.

Пример 140.2. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



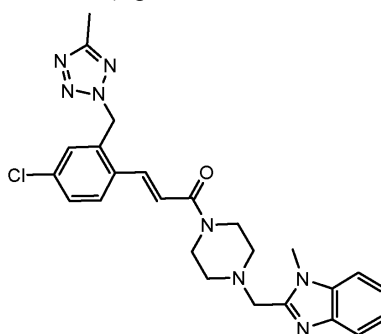
ЖХ-МС: $R_t = 1,06$ мин; $[M+H]^+$ 442,3. Метод 2minLowpHv01.

Пример 140.3. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((2-метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



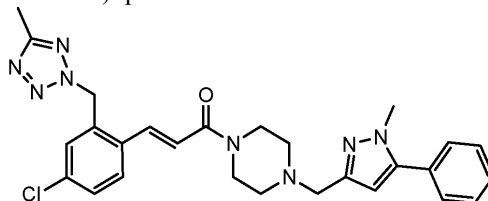
ЖХ-МС: $R_t = 0,71$ мин; $[M+H]^+$ 442,5. Метод 2minLowpHv01.

Пример 140.4. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



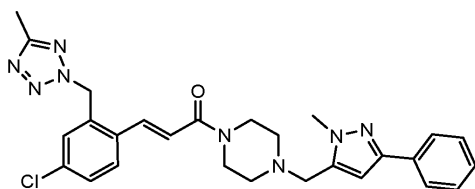
ЖХ-МС: $R_t = 1,13$ мин; $[M+H]^+$ 491,3. Метод 2minLowpHv01.

Пример 140.5. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((1-метил-5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



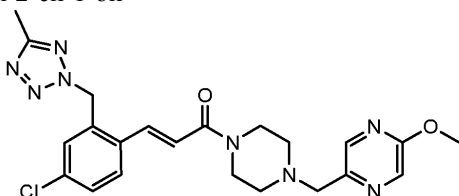
ЖХ-МС: $R_t = 1,20$ мин; $[M+H]^+$ 516,22. Метод 2minLowpHv01.

Пример 140.6. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((1-метил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



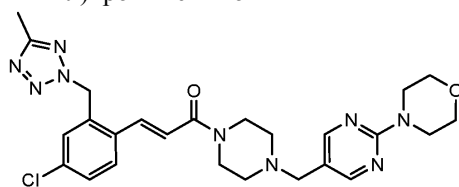
ЖХ-МС: $R_t = 1,24$ мин; $[M+H]^+$ 517,3. Метод 2minLowpHv01.

Пример 140.7. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метокси-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



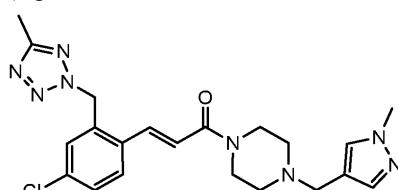
ЖХ-МС: $R_t = 1,09$ мин; $[M+H]^+$ 468,18. Метод 2minLowpHv01.

Пример 140.8. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((2-морфолино-пиримидин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



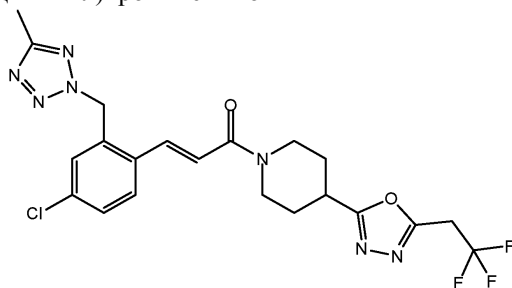
ЖХ-МС: $R_t = 1,10$ мин; $[M+H]^+$ 524,3. Метод 2minLowpHv01.

Пример 140.9. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



ЖХ-МС: $R_t = 0,69$ мин; $[M+H]^+$ 441,5. Метод 2minLowpHv01.

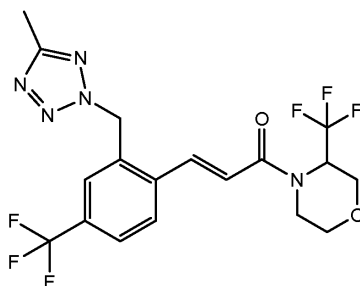
Пример 141. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 100 (стадии 1 и 2), исходя из (E)-1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-карбогидрида (пример 94, стадия 4) и 3,3,3-трифторпропановой кислоты (коммерчески доступной);

ЖХ-МС: $R_t = 1,22$ мин; $[M+H]^+$ 496,3. Метод 2minLowpHv03.

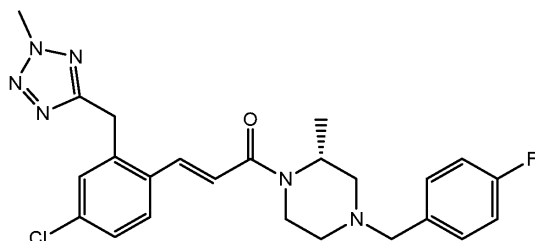
Пример 142. (E)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)-1-(3-(трифторметил)морфолино)проп-2-ен-1-он



К (E)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоте (промежуточное соединение АВ) (200 мг, 0,641 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли 1 каплю ДМФ, затем по каплям оксалил хлорид (0,067 мл, 0,769 ммоль). Раствор перемешивали в течение 15 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Образовавшийся остаток разбавляли DCM (4 мл) и добавляли по каплям избыток триэтиламина, затем 3-(трифторметил)морфолин (123 мг, 0,641 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали водой и органические продукты сушили над колонкой для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: $R_t = 1,30$ мин; $[M+H]^+$ 450,5. Метод 2minLowpHv03.

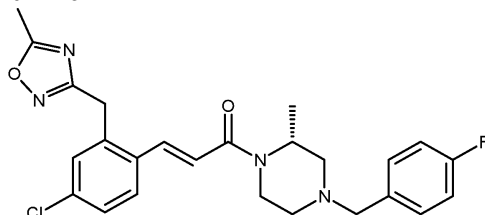
Пример 143. (R,E)-3-(4-Хлор-2-((2-метил-2H-тетразол-5-ил)метил)фенил)-1-(4-(4-фторбензил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 41, стадия 2, исходя из (R)-1-(4-(4-фторбензил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение GA) и 5-(2-бром-5-хлорбензил)-2-метил-2H-тетразола (промежуточное соединение M);

ЖХ-МС: R_t 0,88 мин; MS m/z 469,5, 471,6 $[M+H]^+$. Метод 2minLowpHv01.

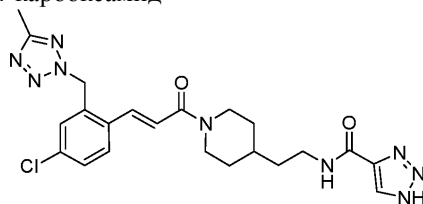
Пример 144. (R,E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)фенил)-1-(4-(4-фторбензил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, как по примеру 41, стадия 2, исходя из 3-(2-бром-5-хлорбензил)-5-метил-1,2,4-оксадиазола (промежуточное соединение N) и (R)-1-(4-(4-фторбензил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение GA);

ЖХ-МС: R_t 0,90 мин; MS m/z 469,5, 471,5 $[M+H]^+$. Метод 2minLowpHv01.

Пример 145. (E)-N-(2-(1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Стадия 1. (E)-трет-Бутил (2-(1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)этил)карбамат.

К раствору трет-бутил 2-(пиперидин-4-ил)этилкарбамата (500 мг, 2,190 ммоль), ((E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) (600 мг, 2,2 ммоль) и DIPEA (1,5 мл, 8,6 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли ТЗР®, 50% раствор в EtOAc (2,5 мл, 4,3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли еще ТЗР®, 50% раствор в EtOAc (0,25 мл, 0,43 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли DCM и промывали 2M NaOH водным раствором. DCM слой отделяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 25-100% EtOAc в изогексане с получением указанного в заголовке соединения (1,03 г).

ЖХ-МС: $R_t=1,23$ мин; $[M+H]^+$ 489,3 и 491,5. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 2. (E)-1-(4-(2-Аминоэтил)пиперидин-1-ил)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-он.

Раствор (E)-трет-бутил (2-(1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)этил)карбамата (пример 145, стадия 1) (550 мг, 1,13 ммоль) в ТФУ (5 мл, 65 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток

вновь растворяли в DCM и промывали 2M раствором NaOH. Слой DCM отделяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (428 мг).

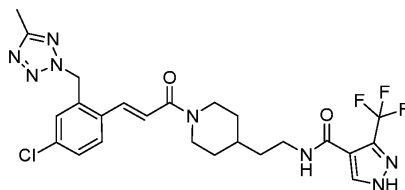
ЖХ-МС: $R_t=0,70$ мин; $[M+H]^+$ 389,3 и 391,3. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 3. (E)-N-(2-(1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)этил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид.

К раствору (E)-1-(4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-она (пример 145, стадия 2) (53 мг, 0,136 ммоль), DIPEA (0,095 мл, 0,545 ммоль) и 1Н-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (17 мг, 0,150 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли ТЗР®, 50% раствор в EtOAc (0,159 мл, 0,273 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли воду (0,5 мл) и смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем обращенно-фазовой препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС: R_t 1,01 мин; $[M+H]^+$ 484,6. Метод 2minLowpHv01.

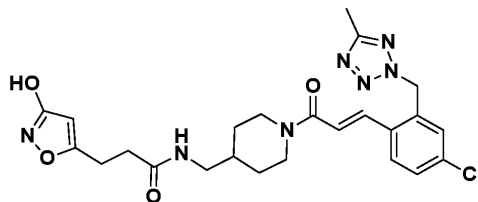
Пример 146. (E)-N-(2-(1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)этил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид



Пример 146 получали способом, подобным по примеру 145, исходя из (E)-1-(4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-она (пример 145, стадия 2) и коммерчески доступной кислоты.

ЖХ-МС: R_t 1,10 мин; MS m/z 551,6 ($M+H$)⁺. Метод 2minLowpHv01.

Пример 147. (E)-N-((1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)метил)-3-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)пропанамид



Стадия 1. трет-Бутил 4-((3-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)пропанамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору 3-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)пропановой кислоты (300 мг, 1,9 ммоль) в ДМФ (7 мл) добавляли DIPEA (0,667 мл, 3,8 ммоль), затем COMU (гексафторфосфат 1-[(1-(циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламино)морфолино]урония) ((81 мг, 2,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали 5 мин, затем добавляли 1-BOC-4-(аминометил)пиперидин (409 мг, 1,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме и остаток суспендировали в 0,2M водной HCl (200 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Экстракты сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток растворяли в DCM (100 мл) и обрабатывали 2M NaOH (50 мл). Смесь энергично перемешивали в течение ночи. Смесь подкисляли с помощью лимонной кислоты и органические продукты удаляли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 25-100% EtOAc в изогексане с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: $R_t = 0,91$ мин; $[M+H]^+$ 354,5. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 2. 3-(3-Гидроксиизоксазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-илметил)пропанамид.

К раствору трет-бутил 4-((3-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)пропанамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 147, стадия 1) (539 мг, 1,525 ммоль) в EtOAc (15 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (15 мл, 60,0 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: $R_t = 0,58$ мин; $[M+H]^+$ 254,5. Метод 2minLowpHv01.

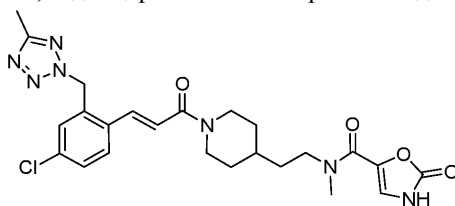
Стадия 3. (E)-N-((1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)метил)-3-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)пропанамид.

К раствору (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) (96 мг, 0,345 ммоль) и 3-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-илметил)пропанамид (пример 147, стадия 2) (100 мг, 0,345 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли DIPEA (0,241 мл, 1,380 ммоль) и 50% ТЗР® в ДМФ (0,403 мл, 0,690 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли DIPEA (0,241 мл, 1,380 ммоль) и 50% ТЗР® в ДМФ (0,403 мл, 0,690 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Раствор концентри-

рвали в вакууме и разбавляли водой (10 мл). Экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью [1% AcOH в EtOAc]/изогексан с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС: R_t = 0,96 мин; [M+H]⁺ 514,5 и 516,4. Метод 2minLowpHv01.

Пример 148. (E)-N-(2-(1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)этил)-N-метил-2-оксо-2,3-дигидрооксазол-5-карбоксамид



Стадия 1. 2-Оксо-2,3-дигидрооксазол-5-карбоновая кислота.

К раствору этил 2-оксо-2,3-дигидрооксазол-5-карбоксилата (300 мг, 1,91 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (176 мг, 4,2 ммоль) в воде (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли раствор LiOH·H₂O (88 мг, 2,1 ммоль) в воде (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 90 мин.

Добавляли дополнительную часть LiOH·H₂O (88 мг, 2,1 ммоль) в воде (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме. К остатку добавляли 4М HCl в диоксане (6 мл, 24 ммоль). Растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС: R_t = 0,26 мин; [M-H]⁻ 128,4. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 2. Бензил 4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 2-(пиперидин-4-ил)этилкарбамата (2,965 г, 12,99 ммоль) и DIPEA (9,07 мл, 51,9 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли раствор бензил хлорформиата (2,326 г, 13,63 ммоль) в DCM (15 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь распределяли между водой и разбавляли DCM. Слой DCM отделяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: R_t 1,32 мин; [M+H]⁺ 363,7. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 3. Бензил 4-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилат.

К суспензии гидроксида натрия, 60%-ная дисперсия в минеральном масле (0,225 г, 5,62 ммоль) в ДМФ (10 мл) при температуре 0°C добавляли бензил 4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилат (пример 148, стадия 2) (1,018 г, 2,81 ммоль) в виде раствора в ДМФ (12 мл). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 20 мин и полученную смесь обрабатывали раствором метил йодида (0,439 мл, 7,02 ммоль) в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре 0°C и затем давали постепенно нагреться в течение ночи до комнатной температуры. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали DCM. Экстракты DCM промывали 3 раза водой и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: R_t 1,32 мин; [M+H]⁺ 363,7. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 4. трет-Бутил метил-(2-(пиперидин-4-ил)этил)карбамат.

К раствору бензил 4-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 148, стадия 3) (1,08 г, 2,87 ммоль) в EtOH (25 мл) добавляли катализатор Перлмана (гидроксид палладия, Pd 20% на углероде, номинально 50% воды, 0,242 г, 0,861 ммоль) и формиат аммония (1,809 г, 28,7 ммоль). Полученную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через Celite® и слой на фильтре промывали DCM. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между 1М раствором K₂CO₃ и DCM, слой DCM разделяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5. (E)-трет-Бутил (2-(1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)этил)(метил)карбамат.

К раствору (E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) (0,854 г, 3,07 ммоль), трет-бутил метил-(2-(пиперидин-4-ил)этил)карбамата (трет-бутил метил-(2-(пиперидин-4-ил)этил)карбамат (пример 148, стадия 4) (0,743 г, 3,07 ммоль) и DIPEA (2,142 мл, 12,26 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли ТЗР®, 50% раствор в EtOAc (3,58 мл, 6,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Смесь распределяли между DCM и 1М раствором карбоната натрия. Слой DCM отделяли и дважды промывали водой. DCM экстракты концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью EtOAc/изогексан, с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС: R_t = 1,36 мин; [M+H]⁺ 503,4. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 6. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(2-(метиламино)этил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К (Е)-трет-бутил (2-(1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)этил)(метил)карбамату (0,754 г, 1,499 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (20 мл, 80 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток вновь растворяли в DCM и промывали 1М раствором карбоната натрия. Слой DCM отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные DCM экстракты концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

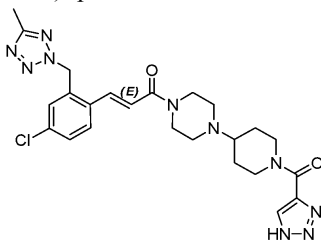
ЖХ-МС: $R_t = 0,73$ мин; $[M+H]^+$; 403,2 и 405,3. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 7. (Е)-N-(2-(1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил) пиперидин-4-ил)этил)-N-метил-2-оксо-2,3-дигидрооксазол-5-карбоксамид.

К смеси (Е)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(2-(метиламино)этил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (пример 148, стадия 6) (74 мг, 0,184 ммоль), DIPEA (0,257 мл, 1,469 ммоль) и 2-оксо-2,3-дигидрооксазол-5-карбоновой кислоты (пример 148, стадия 1), (0,2 М раствор в ДМФ 2,75 мл, 0,551 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли ТЗР®, 50% раствор в EtOAc (0,429 мл, 0,735 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли ТЗР®, 50% раствор в EtOAc (0,429 мл, 0,735 ммоль) и DIPEA (0,257 мл, 1,469 ммоль), а также еще ДМФ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К смеси добавляли 50% раствор в EtOAc (0,429 мл, 0,735 ммоль), DIPEA (0,257 мл, 1,469 ммоль) и ДМФ (2 мл) и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (1 мл) и растворитель удаляли в вакууме. Остаток распределяли между DCM и водой и слой DCM отделяли. Водный слой далее экстрагировали DCM и объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем обращенно-фазовой препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: R_t 1,01 мин; $[M+H]^+$ 514,3. Метод 2minLowpHv01.

Пример 149. (Е)-1-(4-(1-(1Н-1,2,3-Триазол-4-карбонил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. (Е)-трет-Бутил 4-(4-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,954 г, 10,97 ммоль), DIPEA ((7,66 мл, 43,9 ммоль) и (Е)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение А) (3,21 г, 11,51 ммоль) в ДМФ (60 мл) добавляли ТЗР®, 50% раствор в EtOAc (12,80 мл, 21,93 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь распределяли между 1М раствором карбоната натрия и DCM, слой DCM отделяли. Слой DCM промывали водой (3×) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: R_t 0,84 мин; $[M+H]^+$ 530,3. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 2. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он дигидрохлорид.

К (Е)-трет-бутил 4-(4-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилату (пример 149, стадия 1) добавляли 4М HCl в диоксане (40 мл, 160 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлоридной соли;

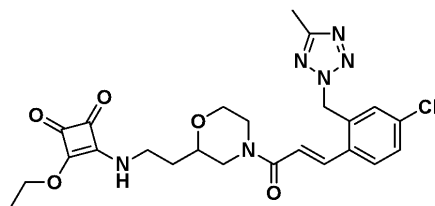
ЖХ-МС: R_t 0,54 мин; $[M+H]^+$; 430,2. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 3. (Е)-1-(4-(1-(1Н-1,2,3-Триазол-4-карбонил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-он трифторацетат.

К смеси (Е)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она, дигидрохлоридной соли (пример 149, стадия 2) (130 мг, 0,259 ммоль), DIPEA (0,316 мл, 1,810 ммоль) и 1Н-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (38,0 мг, 0,336 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) добавляли ТЗР®, 50% раствор в EtOAc (0,302 мл, 0,517 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение субботы и воскресенья. Добавляли воду (0,5 мл) и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали путем обращенно-фазовой препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения в виде трифторацетатной соли;

ЖХ-МС: R_t 0,87 мин; MS m/z 525,3 $(M+H)^+$. Метод 2minLowpHv02.

Пример 150. (Е)-3-((2-(4-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)морфолин-2-ил)этил)амино)-4-этоксиклобут-3-ен-1,2-дион



Стадия 1. (Е)-трет-бутил (2-(4-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)морфолин-2-ил)этил)карбамат.

К ((Е)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловой кислоте (промежуточное соединение А) (968 мг, 3,47 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли трет-бутил (2-морфолин-2-ил)этил)карбамат (800 мг, 3,47 ммоль) и DIPEA (1,820 мл, 10,42 ммоль), затем 50% ТЗР® в ДМФ (4,06 мл, 6,95 ммоль). Раствор желтого цвета, который сразу образовывался, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавляли водой (50 мл). Раствор экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Экстракты обрабатывали MgSO₄ и ~5 г силикагеля. После фильтрации фильтрат концентрировали с получением смолы оранжевого цвета. Его сушили при температуре 50°C в вакууме в течение 2 час с получением (Е)-трет-бутил (2-(4-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)морфолин-2-ил)этил)карбамата (1,46 г).

ЖХ-МС: Rt=1,22 мин; m/z 491,3 и 493,3 [M+H]⁺ для изотопов Cl; метод 2minLowpHv01.

Стадия 2: (Е)-1-(2-(2-Аминоэтил)морфолино)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-он.

(Е)-трет-Бутил (2-(4-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)морфолин-2-ил)этил)карбамат (0,73 г, 1,487 ммоль) и ТФУ (4,6 мл, 60 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (5 мл) и промывали водой, затем насыщ. NaHCO₃. Органический слой сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением (Е)-1-(2-(2-аминоэтил)морфолино)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-она (517 мг).

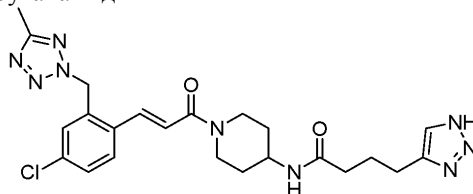
ЖХ-МС: R_t 0,69 мин; MS m/z 390 [M+H]⁺. Метод 2minLowpH_v01.

Стадия 3. (Е)-3-((2-(4-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)морфолин-2-ил)этил)амино)-4-этоксициклобут-3-ен-1,2-дион.

3,4-Диэтоксициклобут-3-ен-1,2-дион (196 мкл, 1,3 ммоль) и триэтиламин (737 мкл, 5,3 ммоль) в этаноле (5 мл) перемешивали при температуре 40°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли (Е)-1-(2-(2-аминоэтил)морфолино)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-он (517 мг, 1,323 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь концентрировали под давлением и затем разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и затем сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси 10% EtOH/EtOAc. Фракции продукта объединяли и концентрировали с получением (Е)-3-((2-(4-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)морфолин-2-ил)этил)амино)-4-этоксициклобут-3-ен-1,2-диола (10 мг).

ЖХ-МС: R_t 1,01 мин; MS m/z 515 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv01.

Пример 151. (Е)-N-(1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)-4-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бутанамид



Стадия 1. 4-(1-Бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бутановая кислота.

Ацетат меди(II) (385 мг, 2,118 ммоль) и L-аскорбат натрия (837 мг, 4,24 ммоль) добавляли к раствору бензилазида (2,82 мл, 21,18 ммоль) в смеси трет-бутанола (212 мл) и воды (212 мл). Добавляли гекс-5-иновую кислоту (2,337 мл, 21,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение субботы и воскресенья. Добавляли хлорид натрия и EtOAc (~100 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органическую часть объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: R_t = 0,81 мин [M+H]⁺ 246,5. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 2. 4-(1Н-1,2,3-Триазол-4-ил)бутановая кислота.

Раствор 4-(1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бутановую кислоту (пример 151, стадия 1) (5,3396 г, 21,77 ммоль) в EtOH (4 35 мл) гидрировали с использованием H-Cube при температуре 60°C, давление 30 бар. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: R_t = 0,33 мин [M+H]⁺ 156,2. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 3. (Е)-трет-Бутил (1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)карбамат.

(Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение А) (500 мг, 1,794 ммоль) и трет-бутил пиперидин-4-илкарбамат (359 мг, 1,794 ммоль) объединяли в ДМФ (9 мл). Добавляли DIPEA (1,253 мл, 7,18 ммоль), затем 50% ТЗР® раствор в ДМФ (2,095 мл, 3,59 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и полученный раствор промывали 10%-ным раствором лимонной кислоты, раствором бикарбоната и насыщенным соевым раствором. Раствор сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: R_t = 1,15 мин; [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 4. (Е)-1-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-он.

4М HCl в диоксане (4,46 мл, 17,83 ммоль) добавляли к раствору (Е)-трет-бутил (1-(3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)карбамата (пример 151, стадия 3) (822 мг, 1,783 ммоль) в DCM (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в минимальном объеме MeOH и наносили на 10 г картридж Isolute®SCX-2, предварительно смоченный MeOH. Картридж промывали MeOH и элюировали с помощью 7М аммиака в MeOH. Элюент концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

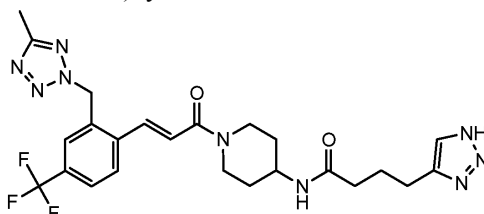
ЖХ-МС: R_t = 0,65 мин [M+H]⁺ 361,4. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 5. (Е)-N-(1-(3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)-4-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бутанамид.

(Е)-1-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-он (пример 151, стадия 4) (100 мг, 0,227 ммоль) и 4-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бутановую кислоту (пример 151, стадия 2) (43 мг, 0,277 ммоль) растворяли в ДМФ (1,5 мл). Добавляли DIPEA (194 мкл, 1,109 ммоль), затем 50% ТЗР® в ДМФ (324 мкл, 0,554 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 10%-ной лимонной кислотой, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем обращенно-фазовой препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: R_t = 0,97 мин [M+H]⁺; 498,4. Метод 2minLowpHv01.

Пример 152. (Е)-N-(1-(3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)-4-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бутанамид

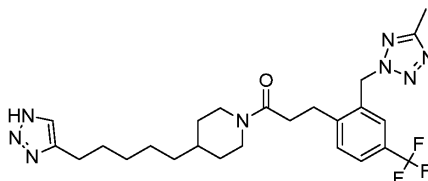


Стадия 1. (Е)-N-(1-(3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)-4-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бутанамид.

Указанное в заголовке соединение получали с использованием подобного способа, что и по примеру 151, стадия 5, с использованием (Е)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение АВ) и 4-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бутановой кислоты (пример 151, стадия 2).

ЖХ-МС: R_t = 1,06 мин; [M+H]⁺ 532,4. Метод 2minLowpHv03.

Пример 153. 1-(4-(5-(1Н-1,2,3-Триазол-4-ил)пентил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)пропан-1-он



Стадия 1. трет-Бутил 4-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

К N-ВОС-4-пиперидинметанолу (2 г, 9,29 ммоль) в DCM (10 мл) при температуре 0°C (ледяная баня) добавляли триэтиламин (1,424 мл, 10,22 ммоль), затем метансульфонил хлорид (0,8 мл, 10,2 ммоль). Ледяную баню удаляли и полученную суспензию перемешивали и давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч. Суспензию разбавляли DCM (50 мл) и промывали водой (20 мл). Органическую часть сушили (MgSO₄), обрабатывали 10 г силикагеля и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтовато-коричневого

масла (2,57 г);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,24 (2H, дкв), 1,48 (9H, с), 1,72-1,80 (2H, м), 1,88-2,0 (1H, м), 2,73 (2H, т), 3,04 (3H, с), 4,10 (2H, д), 4,14-4,23 (2H, м).

Стадия 2. трет-Бутил 4-(йодметил)пиперидин-1-карбоксилат.

К трет-бутил 4-((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилату (2,57 г, 8,8 ммоль) в ацетоне (60 мл) добавляли йодид натрия (2,63 г, 17,5 ммоль). Образовавшийся раствор желтого цвета нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Образовавшуюся в результате суспензию оранжевого цвета охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток распределяли между DCM (100 мл) и водой (20 мл). Органическую часть сушили (MgSO_4) и обрабатывали силикагелем (10 г). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла оранжевого цвета (2,19 г);

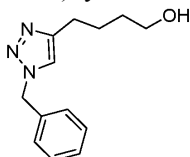
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,14 (2H, дкв), 1,48 (9H, с), 1,57-1,70 (1H, м), 1,82-1,90 (2H, м), 2,73 (2H, т), 3,12 (2H, д), 4,10-4,20 (2H, м).

Стадия 3. ((1-(трет-Бутоксикарбонил) пиперидин-4-ил)метил)трифенилфосфоний.

К трет-бутил 4-(йодметил)пиперидин-1-карбоксилату (3,44 г, 10,58 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли трифенилфосфин (4,16 г, 15,9 ммоль) и смесь нагревали при температуре 90°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждали и растворитель удаляли в вакууме с получением вязкого масла. Его растворяли в DCM (20 мл) и наносили на 125 г силикагелевый картридж, который элюировали смесью 0-10% MeOH/DCM. Фракции продукта объединяли и концентрировали с получением 4,7 г кристаллического продукта. Продукт перемешивали с диэтиловым эфиром в течение ночи, затем фильтровали и сушили в вакууме при температуре 40°C с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтовато-белого цвета (3,6 г);

ЖХ-МС: $R_t = 1,04$ мин; MS m/z 460,4 $[\text{M}]^+$. метод 2minLowpHv03.

Стадия 4. 4-(1-Бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бутан-1-ол



К 5-гексин-1-олу (1,47 г, 15 ммоль) в t-BuOH (150 мл) и воде (150 мл) добавляли бензилазид (2 г, 15 ммоль) и ацетат меди(II) (0,273 г, 1,5 ммоль). Добавляли L-аскорбат натрия (0,60 г, 3,00 ммоль) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до половины объема в вакууме, затем обрабатывали твердым NaCl и экстрагировали EtOAc (2x200 мл). Органические экстракты сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением смолы. Смолу растворяли в MeOH (100 мл) и обрабатывали активированным углем (5 г). Суспензию нагревали до температуры 50°C и затем охлаждали, затем фильтровали через Celite® (фильтровальный материал). Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,86 г) в виде твердого вещества.

ЖХ-МС: $R_t = 0,88$ мин; MS m/z 233,1 $[\text{M}+2\text{H}]^+$. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 5. 4-(1-Бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бутаналь.

К 4-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бутан-1-олу (2,6 г, 11,2 ммоль), растворенного в DCM (80 мл), добавляли периодинан Десса-Мартина (4,77 г, 11,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем гасили 2,0M NaOH (100 мл). Органическую часть удаляли в вакууме. Водную фазу промывали DCM (2x50 мл) и объединенную органическую часть сушили (MgSO_4) и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле с использованием 40 г картриджа и градиента 0-100% изогексан/EtOAc в качестве элюента давала указанное в заголовке соединение (1,65 г);

ЖХ-МС: $R_t = 0,86$ мин; MS m/z 230,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 6. (Е)-трет-Бутил 4-(5-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-1-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К йодиду ((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)трифенилфосфония (1,8 г, 3,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям 1,6M н-бутиллитий в гексане (3,83 мл, 6,1 ммоль) при температуре -78°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем вновь охлаждали до температуры -78°C и добавляли 4-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бутаналь (0,703 г, 3,06 ммоль) в ТГФ (5 мл). Образовавшийся раствор желтого цвета оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 6 ч. Суспензию гасили раствором NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, элюируя с помощью смеси 0-100% EtOAc/изогексан с получением указанного в заголовке соединения (854 мг).

ЖХ-МС: $R_t 1,63$ мин; MS m/z 411,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 7. трет-Бутил 4-(5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентил)пиперидин-1-карбоксилат.

(Е)-трет-Бутил 4-(5-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пент-1-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (854 мг, 2,080 ммоль) растворяли в EtOH (40 мл) и гидрировали в потоке, используя H-Cube® с использова-

нием 10% Pd на углеводе при давлении 30 бар и 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (635 мг);

ЖХ-МС: R_t 1,37 мин; MS m/z 323,6 $[M+H]^+$. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 8. 4-(5-(1H-1,2,3-Триазол-4-ил)пентил)пиперидин.

К трет-бутил 4-(5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентил)пиперидин-1-карбоксилату (635 мг, 1,9 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (7,4 мл, 29,5 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде смолы белого цвета (510 мг);

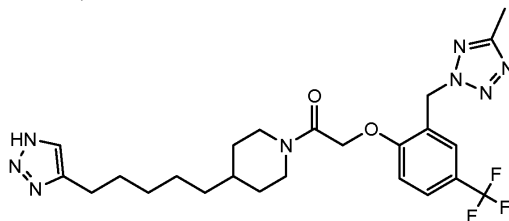
ЖХ-МС: R_t 0,59 мин; MS m/z 223,3 $[M+H]^+$. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 9. 1-(4-(5-(1H-1,2,3-Триазол-4-ил)пентил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)пропан-1-он.

К 4-(5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентил)пиперидину (100 мг, 0,386 ммоль) и 3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)пропановой кислоте (промежуточное соединение AF) (121 мг, 0,386 ммоль), суспендированной в EtOAc (10 мл), добавляли триэтиламин (0,215 мл, 1,546 ммоль) при перемешивании. Через 5 мин добавляли ТЗР® 50% в EtOAc (0,299 мл, 0,502 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Полученную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали 10%-ным раствором лимонной кислоты (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Органическую часть сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% $[10\%MeOH-EtOAc]$ /изогексан с получением указанного в заголовке соединения (110 мг);

ЖХ-МС: R_t 1,36 мин; MS m/z 519,5 $[M+H]^+$. Метод 2minLowpHv03.

Пример 154. 1-(4-(5-(1H-1,2,3-Триазол-4-ил)пентил)пиперидин-1-ил)-2-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенокси)этанон



Стадия 1. 1-(4-(5-(1H-1,2,3-Триазол-4-ил)пентил)пиперидин-1-ил)-2-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенокси)этанон.

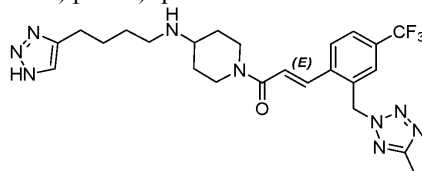
К 4-(5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)пентил)пиперидину (пример 153 стадия 8) (100 мг, 0,386 ммоль) и 2-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенокси)уксусной кислоте (пример 36, стадия 6) (122 мг, 0,386 ммоль), суспендированной в EtOAc (10 мл), добавляли триэтиламин (0,215 мл, 1,546 ммоль) при перемешивании. Добавляли ДМФ (3 мл) для облегчения растворения.

Через 5 мин добавляли ТЗР® 50% в EtOAc (0,299 мл, 0,502 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч.

Полученную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали 10%-ным раствором лимонной кислоты (30 мл), насыщенным соевым раствором (30 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем сушили ($MgSO_4$), далее концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% $[10\%MeOH-EtOAc]$ /изогексан с получением указанного в заголовке соединения (160 мг);

ЖХ-МС: R_t 1,30 мин; MS m/z 521,6 $[M+H]^+$. Метод 2minLowpHv03.

Пример 155. (E)-1-(4-((4-(1H-1,2,3-Триазол-4-ил)бутил)амино)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. (E)-трет-Бутил (1-(3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)карбамат.

К 4-(BOC-амино)пиперидину (257 мг, 1,3 ммоль) и (E)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловой кислоте (промежуточное соединение АВ) (400 мг, 1,3 ммоль) в ДМФ (7 мл) добавляли DIPEA (0,67 мл, 3,84 ммоль) и 50% ТЗР® в EtOAc (1,53 мл, 2,56 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Сырой остаток растворяли в диэтиловом эфире (200 мл) и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным соевым раствором

(20 мл). Органические экстракты сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого/белого цвета (536 мг);

ЖХ-МС: $R_t = 1,44$ мин; MS m/z 395,4 $[M+H]^+$. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 2. (E)-1-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он.

К (E)-трет-бутил (1-(3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)карбамату (536 мг, 1,1 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (8,1 мл, 32,5 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между EtOAc (100 мл) и 1н. NaOH (50 мл). Органическую часть сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением смолы. Остаток суспендировали в MeOH/DCM и сухим помещали на силикагель (10 г). Его наносили на 20 г силикагелевый картридж, который элюировали смесью 0-10% MeOH/DCM, содержащей 1%-ный водный аммиак 880. Фракции продукта объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде смолы (314 мг).

ЖХ-МС: $R_t = 0,77$ мин; MS m/z 395,5 $[M+H]^+$. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 3. 1-(Азидометил)-4-метоксибензол.

К 4-метоксибензил хлориду (8,5 мл, 62,8 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляли азид натрия. Реакционную смесь разбавляли эфиром (400 мл) и промывали водой (2×200 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органические слои сушили ($MgSO_4$) и затем осторожно концентрировали (водная баня с темп. воды 20°C) за защитным экраном. Указанное в заголовке соединение получали в виде прозрачного масла (11 г);

ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO): δ 4,36 (2H, c), 6,96 (2H, d), 7,32 (2H, d).

Стадия 4. 4-(1-(4-Метоксибензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бутан-1-ол.

К 5-гексинулу (1,2 г, 12,3 ммоль) в t-BuOH (120 мл) и воде (150 мл) добавляли 1-(азидометил)-4-метоксибензол (2 г, 12,3 ммоль) и ацетат меди(II) (0,223 г, 1,23 ммоль). Добавляли L-аскорбат натрия (0,486 г, 2,5 ммоль) и белую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали до половины объема. Добавляли NaCl и образовавшийся осадок экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органическую часть сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Твердый продукт растирали в изогексане, затем фильтровали и сушили. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества рыжевато-коричневого цвета (3,10 г);

ЖХ-МС: $R_t = 0,90$ мин; MS m/z 262,5 $[M+H]^+$. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 5. 4-(1-(4-Метоксибензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бутаналь.

К 4-(1-(4-метоксибензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бутан-1-олу (1 г, 3,8 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли периодинана Десс-Мартина (1,62 г, 3,8 ммоль). Образовавшийся раствор бледно-голубого/зеленого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили 1н. раствором NaOH (40 мл) и экстрагировали DCM (2×50 мл). Экстракты сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (775 мг).

ЖХ-МС: $R_t = 0,84$ мин; MS m/z 260,2 $[M+H]^+$. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 6. (E)-1-(4-((4-(1-(4-Метоксибензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бутил)амино)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он.

К 4-(1-(4-метоксибензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бутанолу (206 мг, 0,8 ммоль) и (E)-1-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-ону (314 мг, 0,8 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (337 мг, 1,59 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили 1н. NaOH (30 мл) и экстрагировали DCM (2×50 мл). Экстракты сушили ($MgSO_4$) и концентрировали.

Остаток помещали на 24 г силикагелевый картридж в DCM и элюировали 0-20% MeOH, содержащей 1% водный 880 NH_3 /DCM. Фракции продукта объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде смолы (283 мг);

ЖХ-МС: $R_t = 0,98$ мин; MS m/z 638,6 $[M+H]^+$. Метод 2minLowpHv03.

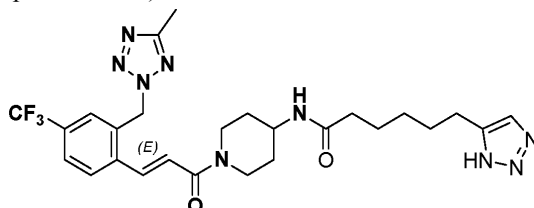
Стадия 7. (E)-1-(4-((4-(1Н-1,2,3-Триазол-4-ил)бутил)амино)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он.

К (E)-1-(4-((4-(1-(4-метоксибензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бутил)амино)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-ону (280 мг, 0,44 ммоль) в MeCN (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли нитрат церия аммония (963 мг, 1,76 ммоль). Образовавшийся раствор оранжевого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор гасили раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и полученную суспензию экстрагировали EtOAc (2×100 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток растворяли в MeCN (3 мл) и воде (300 мкл), затем добавляли нитрат церия аммония (963 мг, 1,756 ммоль). Раствор оранжевого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл), затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток растворяли в DCM. Его наносили на 12 г силикагелевый картридж, который элюировали 0-20% MeOH, содержащим 1% водный 880 NH_3 /DCM. Фракции продукта объединяли и концентрировали с получением смолы. Ее растворяли в

MeOH и обрабатывали 2н. HCl в эфире (1 мл). После концентрирования остаток суспендировали в эфире и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученный твердый продукт собирали путем фильтрации и сушили при температуре 40°C в вакууме в течение ночи. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде гидрохлоридной соли (82 мг);

ЖХ-МС: $R_t = 0,84$ мин; MS m/z 518,5 $[M+H]^+$. Метод 2minLowpHv03.

Пример 156. (E)-N-(1-(3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)-6-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)гексанамида



Стадия 1. 6-(1-Бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)гексан-1-ол.

К 7-октин-1-олу (2,75 г, 21,6 ммоль) в *t*-BuOH (150 мл) и воде (150 мл) добавляли (азидометил)бензол (2,88 г, 21,6 ммоль), затем ацетат меди(II) (0,39 г, 2,2 ммоль). Затем добавляли L-аскорбат натрия (0,858 г, 4,3 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Растворитель *t*-BuOH удаляли в вакууме и затем добавляли твердый хлорид натрия, затем EtOAc (100 мл). Слои разделяли и водный слой промывали дополнительной порцией EtOAc (100 мл). Органические части объединяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (5,58 г);

ЖХ-МС: R_t 1,04 мин; MS m/z 260,2 $[M+H]^+$. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 2. 6-(1-Бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)гексановая кислота.

6-(1-Бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)гексан-1-ол (1 г, 3,86 ммоль), перйодат натрия (3,30 г, 15,4 ммоль) и трихлорид рутения (0,016 г, 0,077 ммоль) смешивали в воде (4,3 мл), этилацетате (4,3 мл) и ацетонитриле (4,3 мл) с получением суспензии зеленого цвета. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали. Смесь наносили на картридж со смолой Isolute® Si-TMT и промывали EtOAc и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (729 мг).

Стадия 3. 6-(1Н-1,2,3-Триазол-4-ил)гексановая кислота.

6-(1-Бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)гексановую кислоту (300 мг, 1,1 ммоль) и 10% Pd/C (117 мг) суспендировали в уксусной кислоте (20 мл) и гидрировали при давлении 30 бар при температуре 70°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали. Слой на фильтре промывали EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

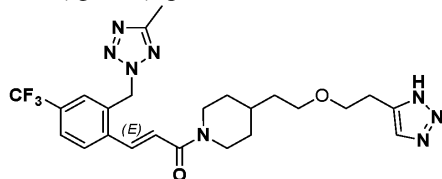
ЖХ-МС: R_t 0,73 мин; m/z 183 $[M]^+$. Метод 2minLowpH_v01.

Стадия 4. (E)-N-(1-(3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)-6-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)гексанамида.

К (E)-1-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-ону (пример 155, стадия 2) (108 мг, 0,27 ммоль) и 6-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)гексановой кислоте (50 мг, 0,27 ммоль) в EtOAc (1 мл) добавляли триэтиламин (114 мкл, 0,82 ммоль) и ТЗР® (376 мкл, 0,41 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Экстракты сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток растворяли в ДМСО при концентрации 100 мг/мл. Его очищали с использованием масс-направленной ЖХВД, с использованием колонки XSelect CSH Prep C18, 30×100 мм, 5 мкм и 30-70% MeCN/0,1% водная ТФУ в виде элюента. Фракции продукта собирали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (6,8 мг).

ЖХ-МС: R_t 1,12 мин, m/z 560,6 $[M+H]^+$. Метод 2minLowpHv03.

Пример 157. (E)-1-(4-(2-(2-(1Н-1,2,3-Триазол-5-ил)этокс)этил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. трет-Бутил 4-(2-(бут-3-ин-1-илокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат.

Бут-3-ин-1-ол (72 мг, 1,03 ммоль) растворяли в ТГФ (3,5 мл). В реакционную смесь добавляли гидрид натрия (61,6 мг, 1,54 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли трет-бутил 4-(2-бромэтил)пиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 1,03 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в

течение 18 ч. Реакционную смесь гасили метанолом и водой, затем концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся водный раствор экстрагировали DCM (2×20 мл) и объединенные органические продукты сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (182 мг);

ЖХ-МС: R_t 1,12 мин, m/z 560,6 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 2. (4-(2-(2-(Пиперидин-4-ил)этокси)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метилпивалат.

К хлорметилпивалату (18,22 г, 121 ммоль), суспендированному в воде (25 мл), добавляли азид натрия (11,8 г, 182 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и органический слой отделяли и фильтровали через слой MgSO₄ с получением азидометилпивалата в виде прозрачной жидкости (15,9 г). Его использовали без дополнительной очистки. Трет-бутил 4-(2-(бут-3-ин-1-илокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат (182 мг, 0,65 ммоль), азидометилпивалат (102 мг, 0,65 ммоль) и ацетат меди(II) (2,4 мг, 0,013 ммоль) растворяли в трет-бутаноле (1 мл) и воде (1 мл) с получением раствора. Его обрабатывали L-аскорбатом натрия (26 мг, 0,13 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали для удаления t-BuOH, насыщали NaCl и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток (54 мг) растворяли в 1,4-диоксане (0,5 мл). Добавляли 4н. HCl в диоксане (31 мкл, 0,12 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли (42 мг);

ЖХ-МС: R_t 0,78 мин; MS m/z 338 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 3. (E)-(5-(2-(2-(1-(3-(2-((5-Метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)этокси)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил пивалат.

(5-(2-(2-(Пиперидин-4-ил)этокси)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил пивалат гидрохлорид (42 мг, 0,13 ммоль) и (E)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловую кислоту (промежуточное соединение АВ) (39 мг, 0,13 ммоль) в EtOAc (0,5 мл) обрабатывали 50% ТЗР® в этилацетате (110 мкл, 0,19 ммоль) и триэтиламине (35 мкл, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органическую часть сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток растворяли в ДМСО при концентрации 100 мг/мл. Его очищали с использованием масс-направленной ЖХВД, с использованием колонки XSelect CSH Prep C18, 30×100 мм, 5 мкм и 40-80% MeCN/0,1% водная ТФУ в качестве элюента. Фракции продукта собирали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (35 мг);

ЖХ-МС: R_t 1,46 мин, MS m/z 633,5 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv03.

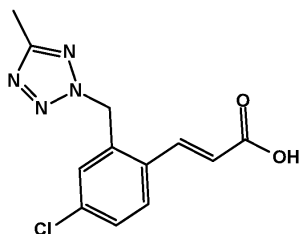
Стадия 4. (E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-Триазол-5-ил)этокси)этил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он.

(E)-(5-(2-(2-(1-(3-(2-((5-Метил-2H-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)этокси)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил пивалат (35 мг, 0,06 ммоль) в EtOH (200 мкл) обрабатывали гидроксидом натрия (83 мкл, 0,17 ммоль) с получением раствора желтого цвета. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (1 мл). Органическую часть сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде смолы (3,4 мг).

ЖХ-МС: R_t 1,48 мин, MS m/z 517,4 [M-H]. Метод 2minLowpHv03.

Получение промежуточных соединений

Промежуточное соединение А. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловая кислота



Стадия 1. 2-(2-Бром-5-хлорбензил)-5-метил-2H-тетразол.

5-Метил-2H-тетразол (77 г, 913 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (400 мл) при температуре 0°C, охлаждая на ледяной бане. По частям добавляли карбонат калия (168 г, 1217 ммоль), затем по каплям добавляли 1-бром-2-(бромметил)-4-хлорбензол (173 г, 608 ммоль) в ДМФ (400 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали в воду и полученную суспензию собирали путем фильтрования. Твердый продукт растирали изогексаном и нерастворимый твердый продукт удаляли путем фильтрования. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая твердый продукт белого цвета, который суспендировали в воде и перемешивали в течение ночи. Продукт фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: R_t 1,15 мин; MS m/z 289,0 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 2. (E)-Этил 3-(4-хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилат.

2-(2-Бром-5-хлорбензил)-5-метил-2Н-тетразол (стадия 1) (15 г, 52,2 ммоль), три-о-толилфосфин (0,794 г, 2,61 ммоль) и триэтиламин (10,56 г, 104 ммоль) помещали в колбу с сухим дегазированным ДМФ (80 мл). Добавляли этилакрилат (7,83 г, 78 ммоль), затем диацетат палладия (0,586 г, 2,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение ночи. Смеси давали охладиться и разбавляли EtOAc (150 мл) и фильтровали для того, чтобы удалить выпавший в осадок палладий (а также некоторых нерастворимых солей). Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Когда ~75% растворителя было удалено, выпадал твердый осадок, который собирали путем фильтрования и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

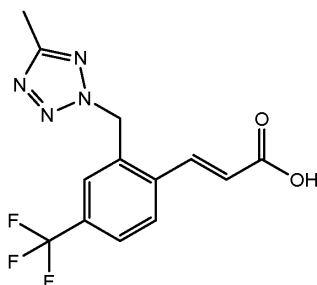
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92 (1H, д), 7,89 (1H, д), 7,59 (1H, д), 7,51 (1H, дд), 6,59 (1H, д), 6,09 (2H, с), 4,20 (2H, кв), 2,41 (3H, с), 1,26 (3H, т).

Стадия 3. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловая кислота.

(Е)-Этил 3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилат (8,75 г, 28,5 ммоль) помещали в колбу с EtOH (100 мл). Добавляли 2М NaOH (57,1 мл, 114 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Этанол удаляли в вакууме и реакционную смесь подкисляли с помощью 2М HCl. Полученный осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

ЖХ-МС: R_t 0,99 мин; MS m/z 279,2 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv01.

Промежуточное соединение АВ. (Е)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловая кислота



Стадия 1. 2-(2-Бром-5-(трифторметил)бензил)-5-метил-2Н-тетразол.

К перемешиваемому раствору 5-метил-2Н-тетразола (19,44 г, 231 ммоль) в ДМФ (154 мл) при температуре 10°C в атмосфере N₂ добавляли K₂CO₃ (42,6 г, 308 ммоль). Полученную суспензию охлаждали до температуры -2°C (баня лед с солью) и в течение 30 мин добавляли по каплям раствор 1-бром-2-(бромметил)-4-(трифторметил) бензола (49 г, 154 ммоль) в ДМФ (66 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C. После завершения прибавления смеси давали нагреться до комнатной температуры, и полученную суспензию белого цвета перемешивали в течение ночи. В смесь медленно добавляли воду (400 мл), которую затем экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла. При стоянии образовывалось кристаллическое твердое вещество, которое было суспендировано в бесцветном масле. Добавляли изогексан (150 мл) и полученную взвесь фильтровали и промывали изогексаном (2×50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла. Очистка масла путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-50% EtOAc в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

ЖХ-МС: R_t 1,30 мин; MS m/z 321,3 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 2. (Е)-Этил 3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилат.

К перемешиваемому раствору 2-(2-бром-5-(трифторметил)бензил)-5-метил-2Н-тетразола (стадия 1) (17 г, 52,9 ммоль) в ДМФ (76 мл) добавляли три-о-толилфосфин (0,806 г, 2,65 ммоль) и триэтиламин (14,76 мл, 106 ммоль). Раствор дегазировали путем барботирования N₂ в течение 20 мин. Добавляли Pd(OAc)₂ (0,594 г, 2,65 ммоль) и этилакрилат (8,66 мл, 79 ммоль) и реакционную смесь нагревали до температуры 90°C в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между водой (150 мл) и EtOAc (250 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (250 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2×250 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла оранжевого цвета;

ЖХ-МС: R_t 1,36 мин; MS m/z 341,5 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv03.

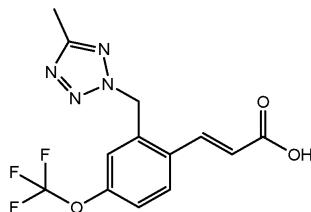
Стадия 3. (Е)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акриловая кислота.

К перемешиваемому раствору сырого (Е)-этил 3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)акрилата (стадия 2) (18,02 г, предположительно 53,0 ммоль) в EtOH (212 мл) медленно добавляли 2М NaOH (79 мл, 159 ммоль). Полученный раствор оранжевого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь концентрировали в вакууме до объема

100 мл и затем фильтровали. Медленно добавляли 5М НСl (38 мл) для установления рН равным 2, при этом из раствора начинал кристаллизоваться твердый продукт. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, позволяя полностью кристаллизоваться. Полученную взвесь фильтровали, промывая слой на фильтре 50%-ным водным EtOH (2×20 мл). Твердый продукт сушили в вакууме при температуре 40°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: R_t 1,14 мин; MS m/z 313,4[M+H]⁺. Метод 2minLowpHv03.

Промежуточное соединение AC. (E)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметокси)фенил)акриловая кислота



Стадия 1. 1-Бром-2-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензол.

К перемешиваемому раствору 1-бром-2-метил-4-(трифторметокси)бензола (коммерчески доступный) (0,125 мл, 0,784 ммоль) в трет-бутилацетате (3,921 мл) добавляли NBS (147 мг, 0,823 ммоль) и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. К суспензии добавляли 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (6,44 мг, 0,039 ммоль) и реакционную смесь нагревали до температуры 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до 70°C и оставляли на ночь. Реакцию гасили путем добавления насыщ. NaHCO₃ (2 мл) и EtOAc (1 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщ. NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 2-(2-Бром-5-(трифторметокси)бензил)-5-метил-2Н-тетразол.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение АВ, стадия 1, путем замены 1-бром-2-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола на 1-бром-2-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензол;

ЖХ-МС: R_t 1,33 мин; MS m/z 339,1[M+H]⁺. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 3. (E)-Этил 3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметокси)фенил)акрилат.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение АВ, стадия 2, путем замены 2-(2-бром-5-(трифторметил)бензил)-5-метил-2Н-тетразола на 2-(2-бром-5-(трифторметокси)бензил)-5-метил-2Н-тетразол (стадия 2);

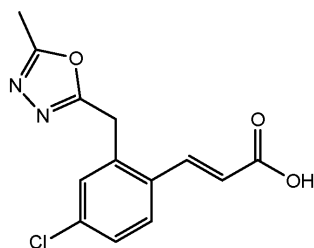
ЖХ-МС: R_t 1,43 мин; MS m/z 357,3 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 4. (E)-3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил) метил)-4-(трифторметокси)фенил)акриловая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение АВ, стадия 3, путем замены (E)-этил 3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил) акрилата на (E)-этил 3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметокси)фенил)акрилат (стадия 3);

ЖХ-МС: R_t 1,20 мин; MS m/z 327,1[M+H]⁺. Метод 2minLowpHv03.

Промежуточное соединение AD. (E)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)фенил)акриловая кислота



Стадия 1. 2-(2-Бром-5-хлорбензил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол.

Следующий способ осуществляли в соответствии с Augustine et al., Tetrahedron, 2009, 9989-9996.

К перемешиваемому раствору 2-бром-5-хлорфенилуксусной кислоты (коммерчески доступная) (500 мг, 2,004 ммоль) и ацетогидразида (148 мг, 2,004 ммоль) в EtOAc (4 мл) в атмосфере N₂ добавляли Et₃N (0,556 мл, 4,01 ммоль). Полученную смесь охлаждали до температуры 10°C и в течение 10 мин добавляли по каплям ТЗР® (50% в EtOAc) (1,535 мл, 2,61 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 15°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 1 ч смесь разбавляли водой (2 мл) и фильтровали, промывая водой (2 мл) и EtOAc (2×2 мл). Полученный твердый продукт сушили в вакууме при температуре 40°C в течение 2 ч и затем суспендировали в EtOAc (4 мл). Добавляли Et₃N (0,556 мл, 4,01 ммоль) и затем ТЗР® (1,76 мл, 1,5 экв.), смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение ночи. Затем добавляли триэтиламин (0,28 мл, 1 экв.) и ТЗР® (1,18 мл, 1 экв.) и нагревание при кипячении с обратным холодильником продолжали в те-

чение в общем 40 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли EtOAc (10 мл) и смесь промывали водой (10 мл), насыщ. NaHCO₃ (10 мл), водой (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

ЖХ-МС: R_t 1,05 мин; MS m/z 289,3 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 2. (Е)-Этил 3-(4-хлор-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)фенил)акрилат.

Раствор 2-(2-бром-5-хлорбензил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (5 г, 17,39 ммоль), три-о-толилфосфина (0,265 г, 0,869 ммоль) и триэтиламина (4,85 мл, 34,8 ммоль) в ДМФ (25 мл) дегазировали путем барботирования N₂ через раствор в течение 20 мин. Добавляли этилакрилат (2,84 мл, 26,1 ммоль) и Pd(OAc)₂ (0,195 г, 0,869 ммоль) и смесь нагревали в атмосфере N₂ при температуре 100°C. Спустя 1 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли воду (50 мл), что вызывало образование взвеси коричневого цвета. Затем охлаждали в течение ночи, полученный твердый продукт собирали путем фильтрации, промывали твердый продукт (3×20 мл) и сушили в вакууме при температуре 40°C в течение 2 ч с получением указанного в заголовке соединения;

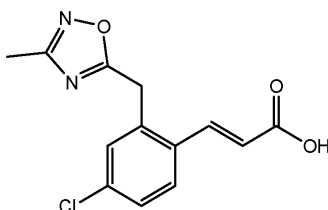
ЖХ-МС: R_t 1,14 мин; MS m/z 307,5/309,5 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 3. (Е)-3-(4-Хлор-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)фенил)акриловая кислота.

К перемешиваемой суспензии (Е)-этил 3-(4-хлор-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)фенил)акрилата (стадия 2) (5,34 г, 17,4 ммоль) в EtOH (69, 6 мл) добавляли 2М NaOH (43,5 мл, 87 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. EtOH удаляли при пониженном давлении и взвесь в воде экстрагировали ТВМЕ (2×40 мл) и затем подкисляли путем добавления 2М HCl (42 мл) до pH 3. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета;

ЖХ-МС: R_t 0,91 мин; MS m/z 377,5 [M-H]⁻. Метод 2minLowpHv01.

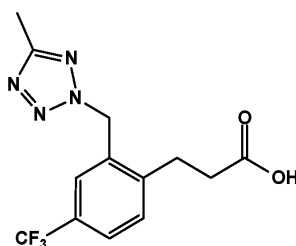
Промежуточное соединение АЕ. (Е)-3-(4-Хлор-2-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)фенил)акриловая кислота



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение AD, путем замены ацетогидразида (стадия 1) на оксим ацетамида;

ЖХ-МС: R_t 1,00 мин; MS m/z 277,1 [M-H]⁻. Метод 2minLowpHv01.

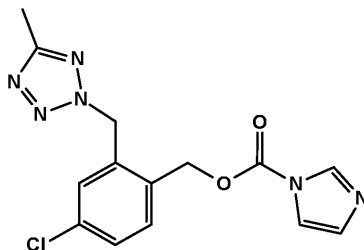
Промежуточное соединение АF. 3-(2-((5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)пропановая кислота



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение А, путем замены этилакрилата (стадия 2) на диэтилацеталь акролеина (Aldrich);

ЖХ-МС: R_t 1,12 мин; MS m/z 315,5 [M-H]⁻. Метод 2minLowpHv01.

Промежуточное соединение АG. 4-Хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)бензил 1Н-имидазол-1-карбоксилат



Стадия 1. Метил 4-хлор-2-метилбензоат.

4-Хлор-2-метилбензойную кислоту (25 г, 147 ммоль) помещали в колбу с сухим MeOH (250 мл). К

суспензии медленно добавляли концентрированную серную кислоту (15,62 мл, 293 ммоль) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и смесь распределяли между EtOAc и 1M NaOH. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла светло-золотого цвета;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (1H, д), 7,46 (1H, д), 7,39 (1H, дд), 3,82 (3H, с), 2,50 (3H, с).

Стадия 2. Метил 2-(бромметил)-4-хлорбензоат.

Метил 4-хлор-2-метилбензоат (25,7 г, 139 ммоль) помещали в колбу с трет-бутилацетатом (400 мл). Добавляли NBS (32,2 г, 181 ммоль), затем AIBN (1,14 г, 6,96 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 90°C в течение ночи. Смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси 19:1 изогексан:EtOAc. Полученный продукт растирали в минимальном объеме охлаждаемого льдом изогексана и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (1H, д), 7,78 (1H, д), 7,57 (1H, дд), 5,01 (2H, с), 3,89 (3H, с).

Стадия 3. Метил 4-хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)бензоат.

Метил 2-(бромметил)-4-хлорбензоат (стадия 2) (15 г, 56,9 ммоль) помещали в колбу с сухим ДМФ (100 мл) и охлаждали (ледяная баня). Добавляли 5-метил-2H-тетразол (7,18 г, 85 ммоль) и затем карбонат калия (15,73 г, 114 ммоль, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью изогексан:EtOAc, что давало указанное в заголовке соединение;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 (1H, д), 7,63 (1H, дд), 7,43 (1H, д), 6,18 (2H, с), 3,80 (3H, с), 2,43 (3H, с).

Стадия 4. 4-Хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)бензойная кислота.

Метил 4-хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)бензоат (стадия 3) (5,50 г, 20,62 ммоль) помещали в колбу с MeOH (100 мл). Добавляли 2M NaOH (51,6 мл, 103 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. MeOH удаляли в вакууме и смесь подкисляли с помощью 2M HCl. Полученный твердый продукт фильтровали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

ЖХ-МС: R_t 0,95 мин; MS m/z 2 53,4 [M+H]⁺. 2minLowpHv01.

Стадия 5. (4-Хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)метанол.

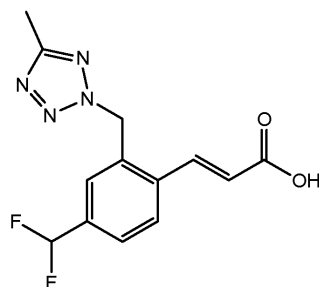
4-Хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)бензойную кислоту (стадия 4) (3,00 г, 11,87 ммоль) помещали в колбу с ТГФ (50 мл). Медленно добавляли комплекс боран-тетрагидрофуран (1M в ТГФ) (29,7 мл, 29,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 2 ч. Реакцию осторожно гасили 2M HCl и перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси изогексан:EtOAc с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: R_t 0,88 мин; MS m/z 239,4 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 6. 4-Хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)бензил 1H-имидазол-1-карбоксилат.

(4-Хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)метанол (стадия 5) (200 мг, 0,838 ммоль) помещали в колбу с ДМФ (4 мл). Добавляли CDI (204 мг, 1,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь использовали в виде стокового раствора 4-хлор-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)бензил 1H-имидазол-1-карбоксилата в ДМФ и дальнейшего анализа не проводили.

Промежуточное соединение АН. (E)-3-(4-(Дифторметил)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловая кислота



Стадия 1. 1-Бром-4-(дифторметил)-2-метилбензол.

К раствору 4-бром-3-метилбензальдегида (4 г, 20,10 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли DeoK-coFluor® (трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры) (12,60 мл, 34,2 ммоль) и полученную смесь пере-

мешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили водой и рН устанавливали равным 8-9 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до 50%-ного этилацетата в изогексане. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,63 (1H, д), 7,39 (1H, д), 7,20 (1H, дд), 6,60 (1H, т), 2,49 (3H, с).

Стадия 2. 1-Бром-2-(бромметил)-4-(дифторметил)бензол.

Дегазированный раствор 1-бром-2-(бромметил)-4-(дифторметил)бензола (стадия 1) (4 г, 18,10 ммоль) и NBS (3,86 г, 21,72 ммоль) в смеси ацетонитрила (81 мл) и уксусной кислоты (34,6 мл) прокачивали через проточный фотохимический реактор и облучали ртутной лампой среднего давления в 125 Вт. Полученный раствор концентрировали в вакууме и растворяли в DCM (500 мл). Раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (200 мл), насыщенным раствором тиосульфата натрия (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла коричневого цвета;

ЖХ-МС: R_t 1,45 мин; MS m/z [M-H]⁻ 296,8. Метод 2minLowpH.

Стадия 3. 2-(2-Бром-5-(дифторметил)бензил)-5-метил-2H-тетразол.

К смеси 1-бром-2-(бромметил)-4-(дифторметил)бензола (стадия 2) (4,9 г, 16,34 ммоль) и карбоната калия (4,52 г, 32,7 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли 5-метил-2H-тетразол (2,060 г, 24,51 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (500 мл) и экстрагировали эфиром (3×250 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до этилацетата. Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла;

ЖХ-МС: R_t 1,24 мин; MS m/z [M+H]⁺ 303,1, 305,1. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 4. (E)-Этил 3-(4-(дифторметил)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилат.

К смеси 2-(2-бром-5-(дифторметил)бензил)-5-метил-2H-тетразола (стадия 3) (500 мг, 1,650 ммоль), ацетата палладия (9,26 мг, 0,041 ммоль) и три(о-толил)фосфина (25,1 мг, 0,082 ммоль) добавляли дегазированный ДМФ (5 мл). Затем добавляли этилакрилат (0,270 мл, 2,474 ммоль), далее триэтиламин (0,460 мл, 3,30 ммоль), полученную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×25 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (2×20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до этилацетата. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

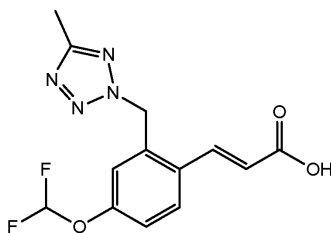
ЖХ-МС: R_t 1,30 мин; MS m/z [M+H]⁺ 323,3. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 5. (E)-3-(4-(Дифторметил)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловая кислота.

К раствору (E)-этил 3-(4-(дифторметил)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилата (стадия 4) (500 мг, 1,551 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор гидроксида лития (149 мг, 6,21 ммоль) в воде (5,00 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали до 5 мл и рН устанавливали равным рН 1 с помощью 2M соляной кислоты. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла твердого вещества светло-желтого цвета;

ЖХ-МС: R_t 1,03 мин; MS m/z [M+H]⁺ 295,2. Метод 2minLowpHv03.

Промежуточное соединение AI. (E)-3-(4-(Дифторметокси)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловая кислота



Стадия 1. 1-Бром-4-(дифторметокси)-2-метилбензол.

К раствору 4-бром-3-метилфенола (1,5 г, 8,02 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) и воде (40,0 мл) добав-

ляли гидроксид калия (9,00 г, 160 ммоль) и раствор охлаждали до температуры -78°C .

Смесь нагревали до температуры 0°C и по каплям добавляли диэтил(бромдифторметил)фосфонат (2,85 мл, 16,04 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин, затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и водный слой отделяли. Органический раствор промывали водой (5 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,52 (1H, д), 7,04 (1H, д), 6,86 (1H, дд), 6,50 (1H, т), 2,42 (3H, с).

Стадия 2. 1-Бром-2-(бромметил)-4-(дифторметокси)бензол.

Дегазированный раствор 1-бром-4-(дифторметокси)-2-метилбензола (стадия 1) (4 г, 18,10 ммоль) и NBS (1,279 г, 7,19 ммоль) в смеси ацетонитрила (26,7 мл) и уксусной кислоты (11,46 мл) прокачивали через проточный фотохимический реактор и облучали ртутной лампой среднего давления в 125 Вт. Полученный раствор концентрировали в вакууме и растворяли в этилацетате (500 мл). Раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (200 мл), насыщенным раствором тиосульфата натрия (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла коричневого цвета;

ЖХ-МС: R_f 1,41 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314, 316. Метод 2minLowpH.

Стадия 3. 2-(2-Бром-5-(дифторметокси)бензил)-5-метил-2H-тетразол.

К раствору 1-бром-2-(бромметил)-4-(дифторметокси)бензола (стадия 2) (1,4 г, 4,43 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли 5-метил-1H-тетразол (0,373 г, 4,43 ммоль) и карбонат калия (0,612 г, 4,43 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и оставляли стоять в течение субботы и воскресенья. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате и промывали один раз водой и один раз насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до этилацетата. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета;

ЖХ-МС: R_f 1,26 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319,1 321,1. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 4. (E)-Этил 3-(4-(дифторметокси)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилат.

В дегазированный раствор 2-(2-бром-5-(дифторметокси)бензил)-5-метил-2H-тетразола (стадия 3) (350 мг, 1,097 ммоль), три-о-толилфосфина (16,69 мг, 0,055 ммоль) и триэтиламина (0,306 мл, 2,194 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли этилакрилат (0,179 мл, 1,645 ммоль) и ацетат палладия (12,31 мг, 0,055 ммоль), полученную смесь нагревали до температуры 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и фильтровали через 2 г 2,4,6-тримеркаптотриазин силикагеля. Фильтрат концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до этилацетата. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла;

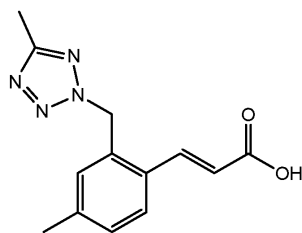
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,95 (1H, д), 7,92 (1H, с), 7,34 (1H, т), 7,27 (1H, с), 7,26 (1H, д), 6,54 (1H, д), 6,07 (2H, с), 4,95 (2H, кв), 2,42 (3H, с), 1,26 (3H, т).

Стадия 5. (E)-3-(4-(Дифторметокси)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловая кислота.

К раствору (E)-этил 3-(4-(дифторметокси)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилат в этаноле (3 мл) добавляли 2M раствор гидроксида натрия (1,005 мл, 2,010 ммоль). Смесь нагревали на короткое время и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (5 мл) и подкисляли с помощью 2M соляной кислоты. Добавляли этилацетат (10 мл) и слои разделяли. Органический раствор сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

ЖХ-МС: R_f 1,10 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311,2. Метод 2minLowpHv03.

Промежуточное соединение AJ. (E)-3-(4-Метил-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловая кислота



Стадия 1. (2-Бром-5-метилфенил)метанол.

К раствору 2-бром-5-метилбензойной кислоты (1 г, 4,65 ммоль) в ТГФ (20 мл) при температуре 0°C добавляли по каплям 1M раствор комплекса боран-ТГФ в ТГФ (13,95 мл, 13,95 ммоль). Полученную

смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре 0°C, затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакцию гасили метанолом, затем 2М соляной кислотой. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (25 мл), насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

ЖХ-МС: R_t 1,13 мин; MS m/z $[M+H]^+$ 183,1, 185,1. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 2. 1-Бром-2-(бромметил)-4-метилбензол.

К раствору (2-бром-5-метилфенил)метанола (стадия 1) (800 мг, 3,98 ммоль) и гексабромацетона (1057 мг, 1,989 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли трифенилфосфин (1565 мг, 5,97 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до 20%-го этилацетата в изогексане. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,47 (1H, д), 7,29 (1H, с), 7,00 (1H, д), 4,59 (2H, с), 2,34 (3H, с).

Стадия 3. 2-(2-Бром-5-метилбензил)-5-метил-2H-тетразол.

К смеси 1-бром-2-(бромметил)-4-метилбензола (стадия 2) (900 мг, 3,41 ммоль) и карбоната калия ((42 мг, 6,82 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли 5-метил-2H-тетразол (430 мг, 5,11 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали эфиром (3×50 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до этилацетата. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла;

ЖХ-МС: R_t 1,28 мин; MS m/z $[M+H]^+$ 267,1, 269,1. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 4. (E)-Этил 3-(4-метил-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилат.

К смеси 2-(2-бром-5-метилбензил)-5-метил-2H-тетразола (стадия 3) (250 мг, 0,936 ммоль), ацетата палладия (5,25 мг, 0,023 ммоль) и три(о-толил)фосфина (14,24 мг, 0,047 ммоль) добавляли ДМФ (3 мл). Затем добавляли этилакрилат (0,153 мл, 1,404 ммоль), далее триэтиламин (0,261 мл, 1,872 ммоль) и полученную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали эфиром (3×25 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (2×20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от изогексана до этилацетата. Фракции продукта объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

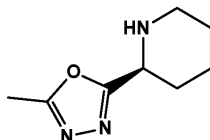
ЖХ-МС: R_t 1,33 мин; MS m/z $[M+H]^+$ 287,2. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 5. (E)-3-(4-Метил-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акриловая кислота.

К раствору (E)-этил 3-(4-метил-2-((5-метил-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)акрилата (стадия 4) (63 мг, 0,220 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли 1М раствор гидроксида натрия (0,880 мл, 0,880 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали до 1 мл и подкисляли с помощью 1М соляной кислоты. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы;

ЖХ-МС 1,03 мин; MS m/z $[M+H]^+$ 259,5. Метод 2minLowpHv03.

Промежуточное соединение В. (S)-2-Метил-5-(пиперидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол



Стадия 1. (S)-трет-Бутил 2-(2-ацетилгидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат.

В колбу с EtOAc (10 мл) помещали (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновую кислоту (2,00 г, 7,53 ммоль) и ацетогидразид (0,681 г, 8,28 ммоль). Добавляли DIPEA (3,94 мл, 22,58 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в EtOAc) (6,59 мл, 11,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси изогексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения;

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,70 (2H, д), 4,59 (1H, м), 3,80 (1H, м), 3,10 (1H, м), 2,08 (1H, м), 1,88 (3H, с), 1,58 (3H, м), 1,39 (9H, 2), 1,30 (2H, м).

Стадия 2. (S)-трет-Бутил 2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

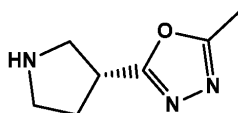
В колбу с DCM (75 мл) помещали (S)-трет-бутил 2-(2-ацетилгидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 1) (2,00 г, 7,01 ммоль). Добавляли DIPEA (7,35 мл, 42,1 ммоль), затем PS-PPh₃ (5,13 г, 10,51 ммоль) и гексахлорэтан (4,98 г, 21,03 ммоль). После перемешивания при температуре 45°C в течение 4 ч PS-PPh₃ удаляли путем фильтрования и промывали DCM. Фильтрат распределяли между DCM и водой. Органическую фазу промывали 1M HCl, водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси изогексан/(EtOAc:MeOH 10:1). Фракции продукта объединяли и растворитель удаляли в вакууме с получением бесцветного масла, которое медленно кристаллизовалось с получением указанного в заголовке соединения;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 5,42 (1H, м), 3,89 (1H, м), 2,80 (1H, м), 2,48 (3H, с), 2,12 (1H, м), 1,80 (1H, м), 1,61 (2H, м), 1,41 (9H, 2), 1,38 (2H, м).

Стадия 3. (S)-2-Метил-5-(пиперидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол.

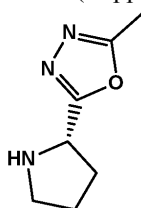
В колбу с DCM (2 мл) помещали (S)-трет-бутил 2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 2) (500 мг, 1,87 ммоль). Добавляли ТФУ (1,44 мл, 18,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли в ацетонитриле (10 мл) и обрабатывали МР-карбонатом (2 г, загрузка ~2,5 ммоль/г, гидрокарбонат на макропористой полимерной подложке). После перемешивания вращением в течение 10 мин определяли рН, чтобы быть полностью уверенным, что ТФУ нейтрализована. Смолу отфильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Никакой дополнительной очистки.

Промежуточное соединение ВА. (R)-2-Метил-5-(пирролидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол



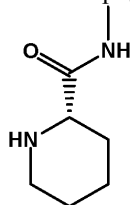
Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение В, стадии 1-3, исходя из (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты и ацетогидразида.

Промежуточное соединение ВВ. (S)-2-Метил-5-(пирролидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение В, стадии 1-3, исходя из Вос-L-Pro-OH и ацетогидразида.

Промежуточное соединение ВС. (S)-N-Метилпиперидин-2-карбоксамид



Стадия 1. (S)-трет-Бутил 2-(метилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилат.

В колбу с сухим ДМФ (3 мл) помещали (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновую кислоту (1,00 г, 4,36 ммоль) и метиламин гидрохлорид (2,94 г, 43,6 ммоль). Добавляли DIPEA (3,81 мл, 21,81 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (5,09 мл, 8,72 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,69 (1H, с), 4,48 (1H, м), 3,80 (1H, м), 3,00 (1H, м), 2,60 (3H, д), 2,03 (1H, м), 1,51 (3H, м), 1,39 (9H, с), 1,22 (2H, м).

Стадия 2. (S)-N-Метилпиперидин-2-карбоксамид.

(S)-трет-Бутил 2-(метилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 1) (700 мг, 2,89 ммоль) растворяли в DCM (2 мл).

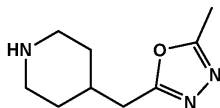
Добавляли ТФУ (1,11 мл, 14,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Растворитель удаляли в вакууме с получением бесцветного масла.

Остаток растворяли в ацетонитриле (10 мл) и обрабатывали МР-карбонатом (5 г, загрузка ~2,5

ммоль/г, гидрокарбонат на макропористой полимерной подложке). После перемешивания вращением в течение 10 мин определяли pH, чтобы быть полностью уверенным, что ТФУ нейтрализована. После перемешивания вращением в течение 10 мин определяли pH, чтобы быть полностью уверенным, что ТФУ нейтрализована. Смолу отфильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. Никакой дополнительной очистки.

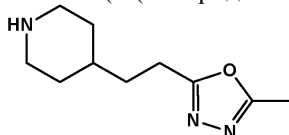
Промежуточное соединение BD. 2-Метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение В, стадии 1-3, исходя из 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты и ацетогидразида;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,63 (1H, шир. с), 8,32 (1H, шир. с), 3,28 (2H, м), 2,90 (2H, м), 2,80 (2H, д), 2,43 (3H, с), 2,03 (1H, м), 1,81 (2H, м), 1,40 (2H, м).

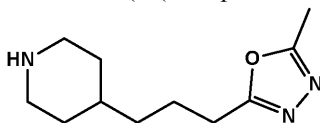
Промежуточное соединение BE. 2-Метил-5-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-1,3,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение В, стадии 1-3, исходя из 3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)пропановой кислоты и ацетогидразида;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 3,10 (2H, м), 2,80 (2H, т), 2,63 (2H, м), 2,45 (3H, с), 1,72 (2H, м), 1,61 (2H, м), 1,47 (1H, м), 1,15 (2H, м).

Промежуточное соединение BF. 2-Метил-5-(3-(пиперидин-4-ил)пропил)-1,3,4-оксадиазол



Стадия 1: трет-Бутил 4-(4-(2-ацетилгидразинил)-4-оксобутил)пиперидин-1-карбоксилат.

В колбу с EtOAc (10 мл) помещали 4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)бутановую кислоту (коммерчески доступная) (2,00 г, 6,50 ммоль) и ацетогидразид (0,588 г, 7,15 ммоль). Добавляли DIPEA (3,40 мл, 19,49 ммоль), затем медленно прибавляли ТЗР® (50% в EtOAc) (5,69 мл, 9,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси изогексан/(EtOAc:MeOH - 10:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2. трет-Бутил 4-(3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)пиперидин-1-карбоксилат.

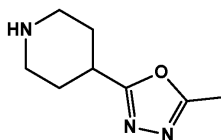
В колбу с DCM (75 мл) помещали трет-бутил 4-(4-(2-ацетилгидразинил)-4-оксобутил)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 1) (2,00 г, 6,11 ммоль). Добавляли DIPEA (6,40 мл, 36,7 ммоль), затем PS-PPh₃ (4,36 г, 9,16 ммоль) и гексахлорэтан (4,34 г, 18,33 ммоль). После перемешивания при температуре 45°C в течение 4 ч PS-PPh₃ удаляли путем фильтрования и промывали DCM. Фильтрат распределяли между DCM и водой. Органическую фазу промывали 1M HCl, водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси изогексан/(EtOAc:MeOH 10:1). Фракции продукта объединяли и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3. 2-Метил-5-(3-(пиперидин-4-ил)пропил)-1,3,4-оксадиазол.

В колбу с DCM (2 мл) помещали трет-бутил 4-(3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 2) (530 мг, 1,71 ммоль). Добавляли ТФУ (1,32 мл, 17,13 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли в ацетонитриле (10 мл) и обрабатывали МР-карбонатом (2 г, загрузка ~2,5 ммоль/г, гидрокарбонат на макропористой полимерной подложке). После перемешивания вращением в течение 10 мин определяли pH, чтобы быть полностью уверенным, что ТФУ нейтрализована. Смолу отфильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Никакой дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,15 (очень широкий с), 3,12 (2H, м), 2,80 (2H, т), 2,70 (2H, м), 2,42 (3H, с), 1,70 (4H, м), 1,45 (1H, м), 1,28 (2H, м), 1,12 (2H, м).

Промежуточное соединение BG. 2-Метил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол



Стадия 1. трет-Бутил 4-(2-ацетилгидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (коммерчески доступная) (30 г, 113 ммоль), ацетогидразида (9,20 г, 124 ммоль) и DIPEA (59,2 мл, 339 ммоль) в EtOAc (500 мл) при температуре 0°C добавляли по каплям ТЗР® (50% в этилацетате) (73,2 мл, 124 ммоль). Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси изогексан/(EtOAc:MeOH - 10:1) с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС: R_t 0,84 мин; MS m/z 284 [M-H]⁻. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 2. трет-Бутил 4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-(2-ацетилгидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (стадия 1) (5 г, 17,52 ммоль), гексахлорэтана (12,45 г, 52,6 ммоль) и DIPEA (3,06 мл, 17,52 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли SMOPEX®-PPh₃, 1 ммоль/г (19,3 г, 19,28 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали и смолу промывали DCM (3×100 мл). Объединенный фильтрат и промывки концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси изогексан/EtOAc. Фракции продукта объединяли и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

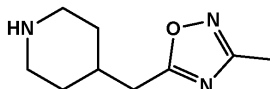
ЖХ-МС: R_t 1,03 мин; MS m/z 268,5 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 3. 2-Метил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол.

К раствору трет-бутил 4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (стадия 2) (2,3 г, 8,60 ммоль) в DCM (15 мл) осторожно добавляли ТФУ (15 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли толуол (30 мл) и смесь концентрировали в вакууме до образования смолы. Добавляли эфир (100 мл) и смесь быстро перемешивали в течение 1 ч. Образовавшееся белое твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали эфиром (2×50 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (1H, шир. с), 8,62 (1H, шир. с), 3,30 (3H, м), 3,07 (2H, м), 2,47 (3H, с), 2,12 (2H, м), 1,89 (2H, м).

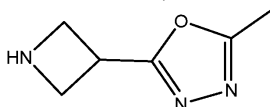
Промежуточное соединение В. 3-Метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение В, стадии 1-3, исходя из 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты и (Z)-N'-гидроксиацетимидамида;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (1H, шир. с), 8,31 (1H, шир. с), 3,28 (2H, м), 2,90 (4H, м), 2,32 (3H, с), 2,11 (1H, м), 1,82 (2H, м), 1,41 (2H, м).

Промежуточное соединение VI. 2-(Азетидин-3-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол



Стадия 1. N'-Ацетил-1-бензгидриазетидин-3-карбогидразид.

К 1-бензгидриазетидин-3-карбоновой кислоте (полученной в соответствии с патентом США 2008/214815 A1, стр. 73, пример 83) в DCM (10 мл) добавляли ацетогидразид (коммерчески доступный) и триэтиламин (2,321 мл, 16,65 ммоль), затем по каплям ТЗР® 50% в ДМФ (2,92 мл, 5,00 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли ТЗР® (50% в ДМФ) (2,92 мл, 5,00 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой и водный слой удаляли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным солевым раствором и сушили с использованием колонки для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, затем метанола в EtOAc (10%), давала указанное в заголовке соединение в виде масла желтого цвета, которое затвердевало. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 2-(1-Бензгидриазетидин-3-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол.

К N'-ацетил-1-бензгидриазетидин-3-карбогидразиду (554 мг, 1,713 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли DIPEA (1,795 мл, 10,28 ммоль), полимерносвязанный трифенилфосфин (загрузка 3 ммоль/г) (1224 мг, 2,57 ммоль) и гексахлорэтан (1217 мг, 5,14 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры 45°C в

течение 4 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и раствор фильтровали в вакууме, растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, затем метанола в EtOAc (10%) давала указанное в заголовке соединения в виде масла желтого цвета;

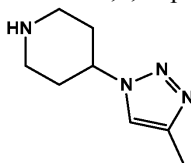
ЖХ-МС: $R_t = 0,77$ мин; $[M+H]^+$ 306,2. Метод 2minLowpH.

Стадия 3. 2-(Азетидин-3-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол.

К 2-(1-бензгидрилизетидин-3-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазолу (186 мг, 0,609 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (10%) (77 мг, 0,055 ммоль) и перемешивали в атмосфере водорода (4 бар) при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через картридж из Celite® (2,5 г), затем картридж Isolute® SCX-2, элюируя с помощью MeOH, затем 2M NH_3 в MeOH.

Метанольные аммиачные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение С. 4-(4-Метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин



Стадия 1. трет-Бутил 4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат.

В колбу с сухим ТГФ (25 мл) помещали трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (2,50 г, 12,42 ммоль) и охлаждали с использованием ледяной бани. Добавляли триэтиламин (2,60 мл, 18,63 ммоль), затем добавляли по каплям мезил хлорид (1,16 мл, 14,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 3 ч и затем распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали 1M HCl, насыщ. $NaHCO_3$, насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого продукта не совсем белого цвета;

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 4,81 (1H, м), 3,60 (2H, м), 3,20 (3H, с), 3,18 (2H, м), 1,90 (2H, м), 1,60 (2H, м), 1,40 (9H, с).

Стадия 2. трет-Бутил 4-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат, трет-бутил 4-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат, трет-бутил 4-(5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

В колбу с сухим ДМФ (5 мл) помещали 4-метил-1H-1,2,3-триазол (357 мг, 4,30 ммоль). Добавляли гидрид натрия (186 мг, 4,65 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли трет-бутил 4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 1) (1,00 г, 3,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 4 ч. Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси изогексан/(EtOAc:MeOH - 10:1) с получением

продукта со стадии 2a: трет-бутил 4-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,52 (1H, с), 4,60 (1H, м), 3,93 (2H, м), 2,98 (2H, м), 2,21 (3H, с), 2,03 (2H, м), 1,80 (2H, м), 1,40 (9H, с);

продукта со стадии 2b: трет-бутил 4-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,91 (1H, с), 4,62 (1H, м), 4,02 (2H, м), 2,92 (2H, м), 2,21 (3H, с), 2,01 (2H, м), 1,80 (2H, м), 1,42 (9H, с);

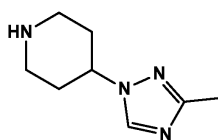
продукта со стадии 2c: трет-бутил 4-(5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,49 (1H, с), 4,51 (1H, м), 4,08 (2H, м), 2,97 (2H, м), 2,31 (3H, с), 1,95 (2H, м), 1,87 (2H, м), 1,42 (9H, с).

Стадия 3. 4-(4-Метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин.

В колбу с DCM (0,5 мл) помещали трет-бутил 4-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (продукт со стадии 2b) (120 мг, 0,5 ммоль). Добавляли ТФУ (0,347 мл, 4,51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и обрабатывали МР-карбонатом (1 г, загрузка ~2,5 ммоль/г, гидрокарбонат на макропористой полимерной подложке). После перемешивания вращением в течение 10 мин определяли pH, чтобы быть полностью уверенным, что ТФУ нейтрализована. Смолу отфильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Никакой дополнительной очистки.

Промежуточное соединение СА. 4-(3-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин



Стадия 1. трет-Бутил 4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил 4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

В колбу с сухим ДМФ (5 мл) помещали 3-метил-1H-1,2,4-триазол (375 мг, 4,51 ммоль). Добавляли гидрид натрия (195 мг, 4,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли трет-бутил 4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение С, стадия 1) (1,00 г, 3,58 ммоль), реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 4 ч. Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси изогексан/(EtOAc:MeOH - 10:1) с получением

продукта со стадии 1a: трет-бутил 4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (1H, с), 4,48 (1H, м), 4,01 (2H, м), 2,90 (2H, м), 2,22 (3H, с), 1,99 (2H, м), 1,72 (2H, м), 1,40 (9H, с);

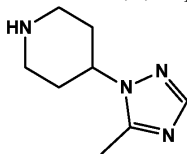
продукта со стадии 1b: трет-бутил 4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (1H, с), 4,45 (1H, м), 4,02 (2H, м), 2,90 (2H, м), 2,41 (3H, с), 1,82 (2H, м), 1,75 (2H, м), 1,41 (9H, с).

Стадия 2. 4-(3-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение С, стадия 3, с использованием трет-бутил 4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение СВ. 4-(5-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин



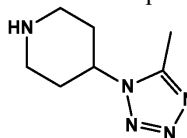
Стадия 1. трет-Бутил 4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил 4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

См. промежуточное соединение СА (стадия 2).

Стадия 2. 4-(5-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение С, стадия 3, с использованием трет-бутил 4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение СС. 4-(5-Метил-1H-тетразол-1-ил)пиперидин



Стадия 1. трет-Бутил 4-(5-метил-2H-тетразол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил 4-(5-метил-1H-тетразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

В колбу с сухим ДМФ (5 мл) помещали 5-метил-2H-тетразол (181 мг, 2,15 ммоль). Добавляли гидрид натрия (93 мг, 2,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли трет-бутил 4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение С, стадия 1) (500 мг, 1,79 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 4 ч. Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси изогексан/(EtOAc:MeOH - 10:1) с получением

продукта со стадии 1a: трет-бутил 4-(5-метил-2H-тетразол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,50 (1H, м), 3,98 (2H, м), 3,03 (2H, м), 2,45 (3H, с), 2,18 (2H, м), 1,88 (2H, м), 1,41 (9H, с);

продукта со стадии 1b: трет-бутил 4-(5-метил-1H-тетразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

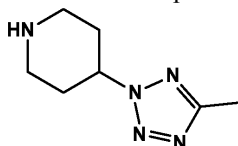
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,65 (1H, м), 4,08 (2H, м), 2,93 (2H, м), 2,59 (3H, с), 2,01 (2H, м), 1,80 (2H, м), 1,43 (9H, с).

Стадия 2. 4-(5-Метил-1H-тетразол-1-ил)пиперидин.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение

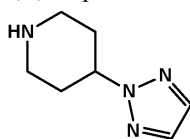
С, стадия 3, с использованием трет-бутил 4-(5-метил-1Н-тетразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение CD. 4-(5-Метил-2Н-тетразол-2-ил)пиперидин



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение С, путем замены 4-метил-1Н-1,2,3-триазола (стадия 2) на 5-метил-2Н-тетразол. На этой стадии выделяли два продукта: трет-бутил 4-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил 4-(5-метил-1Н-тетразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат. трет-Бутил 4-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат использовали напрямую на стадии 3.

Промежуточное соединение CE. 4-(2Н-1,2,3-Триазол-2-ил)пиперидин



Стадия 1. трет-Бутил 4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил 4-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

В колбу с сухим ДМФ (5 мл) помещали 1,2,3-триазол (148 мг, 2,15 ммоль). Добавляли гидрид натрия (93 мг, 2,33 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли трет-бутил 4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение С, стадия 1) (500 мг, 1,79 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 4 ч. Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси изогексан/(EtOAc:MeOH - 10:1) с получением

продукта со стадии 1a: трет-бутил 4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,80 (1Н, с), 4,73 (1Н, м), 3,97 (2Н, м), 3,00 (2Н, м), 2,08 (2Н, м), 1,81 (2Н, м), 1,41 (9Н, с);

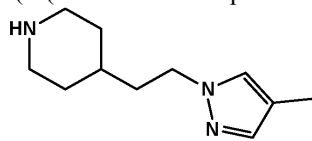
продукта со стадии 1b: трет-бутил 4-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,23 (1Н, с), 7,73 (1Н, с), 4,73 (1Н, м), 4,07 (2Н, м), 2,93 (2Н, м), 2,06 (2Н, м), 1,82 (2Н, м), 1,41 (9Н, с).

Стадия 2. 4-(2Н-1,2,3-Триазол-2-ил)пиперидин.

Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение С, стадия 3, с использованием трет-бутил 4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение CF. 4-(2-(4-Метил-1Н-пиразол-1-ил)этил)пиперидин



Стадия 1. трет-Бутил 4-(2-((метилсульфонил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат.

В колбу с сухим ТГФ (10 мл) помещали трет-бутил 4-(гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат (коммерчески доступный) (1,00 г, 4,36 ммоль) и охлаждали с использованием ледяной бани.

Добавляли триэтиламин (0,53 г, 5,23 ммоль), затем добавляли по каплям мезил хлорид (0,60 г, 5,23 ммоль). После перемешивания при температуре 0°C в течение 3 ч реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщ. NaHCO₃. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,23 (2Н, т), 4,02 (1Н, м), 3,91 (2Н, м), 3,18 (3Н, с), 2,69 (2Н, м), 1,66 (2Н, м), 1,60 (2Н, т), 1,40 (9Н, с), 1,00 (2Н, м).

Стадия 2. трет-Бутил 4-(2-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилат.

В колбу с сухим ДМФ (5 мл) помещали трет-бутил 4-(2-((метилсульфонил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 1) (500 мг, 1,70 ммоль) и 4-метил-1Н-пиразол (168 мг, 2,04 ммоль).

Добавляли карбонат калия (471 мг, 3,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение ночи.

Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в ва-

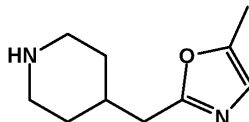
кууме. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси изогексан/(EtOAc:MeOH - 10:1) с получением указанного в заголовке соединения;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,49 (1H, с), 7,20 (1H, с), 4,05 (2H, т), 3,90 (2H, м), 2,65 (2H, м), 2,00 (3H, с), 1,69 (2H, т), 1,62 (2H, м), 1,40 (9H, с), 1,31 (1H, м), 1,00 (2H, м).

Стадия 3. 4-(2-(4-Метил-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперидин.

В колбу с сухим MeOH (1 мл) помещали трет-бутил 4-(2-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилат (280 мг, 0,954 ммоль). Добавляли 4M HCl/диоксан (1,19 мл, 4,77 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение CG. 5-Метил-2-(пиперидин-4-илметил)оксазол



Стадия 1. трет-Бутил 4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)этил)пиперидин-1-карбоксилат.

В колбу с сухим DMF (10 мл) помещали 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)уксусную кислоту (2,00 г, 8,22 ммоль) и 2-аминопропан-1-ол (3,09 г, 41,1 ммоль). Добавляли по каплям ТЗР® (50% в DMF) (9,60 мл, 16,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную смесь распределяли между EtOAc и насыщ. NaHCO₃. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое медленно кристаллизовалось.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 (1H, т), 3,90 (2H, м), 3,84 (2H, д), 3,10 (1H, м), 2,70 (2H, м), 2,02 (2H, д), 1,82 (1H, м), 1,59 (2H, м), 1,40 (9H, с), 1,00 (2H, м).

Стадия 2. трет-Бутил 4-((5-метилоксазол-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

В колбу с сухим DCM (50 мл) помещали трет-бутил 4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)этил)пиперидин-1-карбоксилат (1,50 г, 5,35 ммоль). Добавляли хлорид золота(III) (0,325 г, 1,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученную смесь распределяли между DCM и насыщ. NaHCO₃. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси изогексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения;

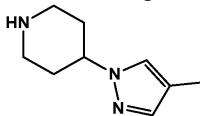
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,70 (1H, с), 3,90 (2H, м), 2,70 (2H, м), 2,60 (2H, д), 2,28 (3H, с), 1,88 (1H, м), 1,60 (2H, м), 1,40 (9H, с), 1,09 (2H, м).

Стадия 3. 5-Метил-2-(пиперидин-4-илметил)оксазол.

В колбу с сухим DCM (5 мл) помещали трет-бутил 4-((5-метилоксазол-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 2) (400 мг, 1,43 ммоль). Добавляли ТФУ (1,00 мл, 12,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

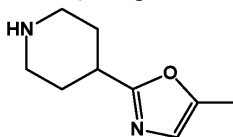
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,60 (1H, широкий с), 8,23 (1H, широкий с), 6,72 (1H, с), 3,28 (2H, м), 2,88 (2H, м), 2,69 (2H, д), 2,25 (3H, с), 2,00 (1H, м), 1,80 (2H, м), 1,38 (2H, м).

Промежуточное соединение CH. 4-(4-Метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин



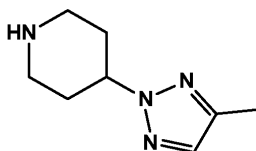
Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение CF, исходя из трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата.

Промежуточное соединение CI. 5-Метил-2-(пиперидин-4-ил)оксазол



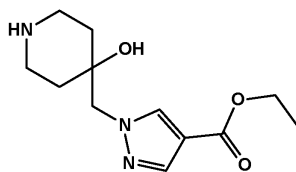
Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение CG, исходя из 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты и проп-2-ин-1-амина.

Промежуточное соединение CJ. 4-(4-Метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиперидин



Указанное в заголовке соединение получали исходя из трет-бутил 4-(4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение С, стадия 2) таким же способом, что и способ получения промежуточного соединения С, стадия 3.

Промежуточное соединение D. Этил 1-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1. трет-Бутил 4-((4-(этоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

В колбу с сухим ДМФ (10 мл) помещали трет-бутил 1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (1,00 г, 4,69 ммоль) и этил 1Н-пиразол-4-карбоксилат (0,789 г, 5,63 ммоль). Добавляли карбонат калия (1,296 г, 9,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение ночи. Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

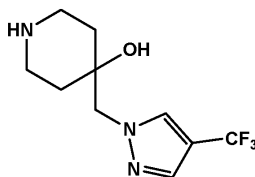
ЖХ-МС: R_t = 1,02 мин; [M+H]⁺ 354,5. Метод 2minLowpHv03.

Стадия 2. Этил 1-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат.

В колбу с сухим EtOH (5 мл) помещали трет-бутил 4-((4-(этоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (стадия 1) (1,50 г, 4,24 ммоль). Добавляли 4М HCl в диоксане (5,31 мл, 21,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (1H, широкий с), 8,58 (1H, широкий с), 8,28 (1H, с), 7,89 (1H, с), 4,22 (2H, кв), 4,18 (2H, с), 3,58 (1H, с), 3,10 (2H, м), 2,99 (2H, м), 1,70 (2H, м), 1,51 (2H, м), 1,25 (3H, т).

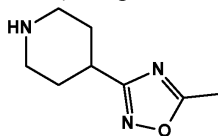
Промежуточное соединение DA. 4-((4-(Трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-4-ол



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение D, путем замены этил 1Н-пиразол-4-карбоксилата (стадия 1) на 4-(трифторметил)-1Н-пиразол;

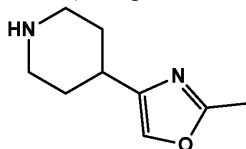
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (1H, широкий с), 8,62 (1H, широкий с), 8,31 (1H, с), 7,92 (1H, с), 4,22 (2H, с), 3,59 (1H, с), 3,11 (2H, м), 2,99 (2H, м), 1,71 (2H, м), 1,52 (2H, м).

Промежуточное соединение E. 5-Метил-3-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение является коммерчески доступным в виде гидрохлоридной соли.

Промежуточное соединение F. 2-Метил-4-(пиперидин-4-ил)оксазол



Стадия 1. трет-Бутил 4-(2-бромацетил) пиперидин-1-карбоксилат.

В колбу с сухим ТГФ (20 мл) в атмосфере азота помещали трет-бутил 4-ацетилпиперидин-1-карбоксилат (2,00 г, 8,80 ммоль). Смесь охлаждали до температуры -78°C и в течение 10 мин медленно добавляли литий бис(триметилсилил)амид (1М в толуоле) (9,24 мл, 9,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 1 ч. Добавляли по каплям триметилсилилхлорид (1,24 мл, 9,68 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин и опять охлаждали до температуры -78°C. Добавляли по каплям бром (0,453 мл, 8,80 ммоль) и смеси давали вновь достичь комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc и промывали смесь 10%-ным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщ. хлоридом аммония (20 мл). Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле,

элюируя с помощью смеси изогексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества светло-коричневого цвета;

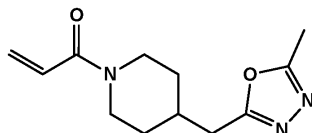
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,42 (2H, c), 3,82 (2H, м), 2,70 (3H, м), 1,72 (2H, м), 1,30 (9H, c), 1,22 (2H, м).

Стадия 2. 2-Метил-4-(пиперидин-4-ил)оксазол.

В колбу помещали трет-бутил 4-(2-бромацетил)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 1) (500 мг, 1,63 ммоль) и ацетамид (1929 мг, 32,7 ммоль) и нагревали до температуры 130°C в течение 2 ч. Смесь выливали в EtOAc (50 мл) и полученную суспензию собирали путем фильтрования и высушивали с получением указанного в заголовке соединения;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (1H, широкий c), 8,39 (1H, широкий c), 7,78 (1H, c), 3,30 (2H, м), 3,00 (2H, м), 2,78 (1H, м), 2,39 (3H, c), 2,02 (2H, м), 1,69 (2H, м).

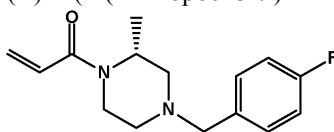
Промежуточное соединение G. 1-(4-((5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



В колбу с сухим DCM (100 мл) помещали 2-метил-5-(пиперидин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение BD) (6,00 г, 14,66 ммоль) и триэтиламин (7,42 г, 73,3 ммоль) и охлаждали с использованием ледяной бани. Добавляли по каплям акрилоил хлорид (1,59 г, 17,59 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь распределяли между DCM и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением масла оранжевого цвета. Очистка путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью смеси изогексан/(EtOAc:MeOH - 10:1), давала указанное в заголовке соединение в виде масла золотого цвета;

ЖХ-МС: R_t = 0,73 мин; [M+H]⁺ 236,2. Метод 2minLowpHv03.

Промежуточное соединение GA. (R)-1-(4-(4-Фторбензил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



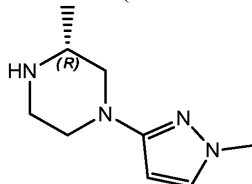
Стадия 1. (R)-1-(4-Фторбензил)-3-метилпиперазин.

В колбу с сухим MeOH (250 мл) помещали (R)-2-метилпиперазин (15,5 г, 155 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-фторбензол (23,49 г, 162 ммоль). Добавляли бикарбонат натрия (39 г, 464 ммоль) и реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры соли отфильтровали. Растворитель удаляли в вакууме и полученный твердый продукт нагревали при кипячении с обратным холодильником в EtOAc. Горячий раствор/суспензию фильтровали горячим для того, чтобы удалить больше солей, и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растирали в изогексане и твердый продукт удаляли путем фильтрования. Маточный раствор концентрировали в вакууме и полученный сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-10% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2. (R)-1-(4-(4-Фторбензил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Указанное в заголовке соединение получали исходя из (R)-1-(4-фторбензил)-3-метилпиперазина (стадия 1) и акрилоил хлорида с использованием способа, подобного способу получения промежуточного соединения G.

Промежуточное соединение H. (R)-3-Метил-1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиперазин



Стадия 1. (R)-трет-бутил 2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Дициклогексилфосфино-2'4'6'-триизопропил бифенил (11,46 мг, 0,024 ммоль) и трис(дибензил-иденацетон)дипалладий(0) (22,01 мг, 0,024 ммоль) в DME (1 мл) перемешивали в течение 3 мин. В отдельной 10 мл-вой круглодонной колбе в DME (1 мл) смешивали трет-бутоксид натрия (64,7 мг, 0,673 ммоль) и 3-йод-1-метил-1H-пиразол (0,052 мл, 0,481 ммоль) с получением суспензии белого цвета. К этой смеси добавляли каталитическую суспензию, затем трет-бутоксид натрия (64,7 мг, 0,673 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры 85°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл). Органическую фазу пропускали через разделитель фаз и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке со-

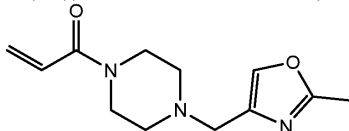
единения в виде масла темно-оранжевого цвета.

Стадия 2. (R)-3-Метил-1-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиперазин.

(R)-трет-Бутил 2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (73 мг, 0,260 ммоль) в DCM (3 мл) обрабатывали ТФУ (1 мл, 12,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении и смесь наносили на колонку Isolute® SCX-2, элюируя с помощью MeOH, с получением указанного в заголовке соединения;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,15 (1H, c), 5,62 (1H, c), 3,76 (3H, c), 3,59 (1H, м), 3,51 (1H, м), 2,90-3,10 (3H, м), 2,70 (1H, м), 2,32 (1H, м), 1,90 (2H, м), 1,10 (3H, д).

Промежуточное соединение IA. 1-(4-((2-Метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1. трет-Бутил 4-((2-метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (1,68 г, 9,00 ммоль) и 2-метилоксазол-4-карбальдегида (1,00 г, 9,00 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (25 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,29 г, 10,80 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до 5 мл и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в изогексане, давала указанное в заголовке соединение;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80 (1H, c), 3,35 (2H, c), 3,28 (4H, м), 2,38 (3H, c), 2,32 (4H, м), 1,40 (9H, c).

Стадия 2. 2-Метил-4-(пиперазин-1-илметил)оксазол.

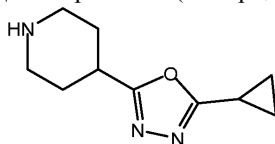
К раствору трет-бутил 4-((2-метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (стадия 1) (850 мг, 3,02 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли ТФУ (2 мл) и смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Добавляли толуол (100 мл) и смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в толуоле и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и концентрировали в вакууме и растирали эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде дитрифторацетатной соли.

Стадия 3. 1-(4-((2-Метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К раствору 2-метил-4-(пиперазин-1-илметил)оксазола (стадия 2) (1,1 г, 2,69 ммоль) и ТЕА (1,873 мл, 13,44 ммоль) в DCM (10 мл) при температуре 0°C добавляли по каплям акрилоил хлорид (0,262 мл, 3,23 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Водные растворы объединяли, насыщали хлоридом натрия и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента от DCM до 10% MeOH в DCM с использованием настройки по умолчанию инструмента. Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,44 (1H, c), 6,47 (1H, дд), 6,29 (1H, дд), 5,70 (1H, дд), 3,75 (2H, м), 3,62 (1H, м), 3,47 (2H, c), 2,53 (4H, м), 2,47 (3H, c).

Промежуточное соединение IB. 2-Циклопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол



Стадия 1. трет-Бутил 4-(2-(циклопропанкарбонил)гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат.

К циклопропанкарбонической кислоте (коммерчески доступная) (0,164 мл, 2,055 ммоль) и трет-бутил 4-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилату (коммерчески доступный) (500 мг, 2,055 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (1,432 мл, 10,28 ммоль), затем по каплям ТЗР® (50% в ДМФ) (1,440 мл, 2,466 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой и водный слой удаляли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным соевым раствором и сушили с использованием колонки для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. трет-Бутил 4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

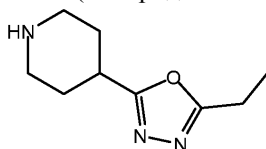
К трет-бутил 4-(2-(циклопропанкарбонил)гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилату (593 мг,

1,904 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли реактив Бёрджесса (1135 мг, 4,76 ммоль) и смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой и водный слой удаляли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным соевым раствором и сушили с использованием колонки для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. 2-Циклопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол.

К трет-бутил 4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилату (593 мг, 2,021 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли ТФУ (1,869 мл, 24,26 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Образовавшийся остаток помещали на картридж Isolute® SCX-2, элюируя с помощью MeOH, затем 2M NH₃ в MeOH. Метанольные аммиачные фракции концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

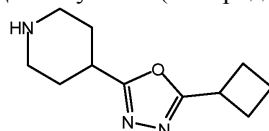
Промежуточное соединение IC. 2-Этил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение IB, исходя из пропионовой кислоты и трет-бутил 4-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (коммерчески доступный);

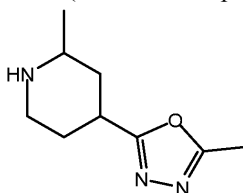
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,59 (1H, шир.), 3,00-2,91 (3H, мульт), 2,81 (2H, кв), 2,58 (2H, т), 1,88 (2H, шир. д), 1,57 (2H, кв), 1,24 (3H, т).

Промежуточное соединение ID. 2-Циклобутил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение получали таким же способом, что и промежуточное соединение IB, исходя из циклобутанкарбоневой кислоты и трет-бутил 4-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата.

Промежуточное соединение J. 2-Метил-5-(2-метилпиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол



Стадия 1. Метил 2-метилпиперидин-4-карбоксилат.

К метил 2-хлор-6-метилизоникотинату (1 г, 5,39 ммоль) в этаноле (10,78 мл) добавляли катализатор Нишимуры (0,052 г, 0,108 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере водорода (3 бар) в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество катализатора Нишимуры (100 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода (3 бар) в течение еще 5 ч. Реакционную смесь фильтровали на картридже Celite® (10 г) и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (1H, шир.), 3,63 (3H, с), 3,25 (1H, шир. д), 3,1 (1H, шир. мульт), 2,86 (1H, т), 2,68 (1H, т), 1,99 (2H, т), 1,67 (2H, т), 1,67 (1H, кв), 1,47 (1H, кв), 1,24 (3H, д).

Стадия 2. 1-трет-Бутил 4-метил 2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат.

К метил 2-метилпиперидин-4-карбоксилату (8,7 г, 44,9 ммоль) в DCM (96 мл) и метаноле (16,04 мл) добавляли триэтиламин (8,14 мл, 58,4 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C на ледяной бане. Добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (14,60 мл, 62,9 ммоль), затем триэтиламин (8,14 мл, 58,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали до комнатной температуры в течение 18 ч.

В реакционную смесь добавляли 0,1M HCl, и часть водного слоя опять экстрагировали DCM. Объемные органические экстракты сушили над колонкой для разделения фаз и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc и органическую часть промывали избытком воды, насыщенным соевым раствором, сушили над колонкой для разделения фаз, растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3. 1-(трет-Бутоксикарбонил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

К 1-трет-бутил 4-метил 2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилату (12,28 г, 47,7 ммоль) в ТГФ (250 мл)

добавляли 2М раствор гидроксида лития (71,6 мл, 143 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали DCM и водный слой подкисляли до pH 4 с использованием 1М HCl. Продукт экстрагировали с использованием DCM и органические экстракты сушили над колонкой для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4. трет-Бутил 4-(2-ацетилгидразинкарбонил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат.

К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (1 г, 3,57 ммоль), ацетогидразида (коммерчески доступный) (0,265 г, 3,57 ммоль) и триэтиламина (1,993 мл, 14,30 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли по каплям ТЗР® 50% в ДМФ (2,504 мл, 4,29 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане, затем метанола в EtOAc (10%) давала указанное в заголовке соединение.

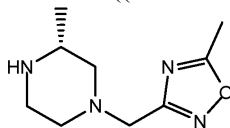
Стадия 5. трет-Бутил 2-метил-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К трет-бутил 4-(2-ацетилгидразинкарбонил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилату (780 мг, 2,61 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DIPEA (2,73 мл, 15,63 ммоль), полимерносвязанный трифенилфосфин (загрузка 3 ммоль/г) (1861 мг, 3,91 ммоль) и гексахлорэтан (1850 мг, 7,82 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры 45°C в течение 4 ч и затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали в вакууме. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли DCM и органическую часть промывали 1М HCl, сушили над колонкой для разделения фаз и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение.

Стадия 6. 2-Метил-5-(2-метилпиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол.

К трет-бутил 2-метил-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилату (620 мг, 2,204 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли ТФУ (2,037 мл, 26,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Образовавшийся остаток помещали на картридж Isolute® SCX-2, элюируя с помощью MeOH, затем 2М NH₃ в MeOH. Метанольные аммиачные фракции концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение К. (R)-5-Метил-3-((3-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол



Стадия 1. (R)-трет-Бутил 4-(цианометил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К (R)-трет-бутил 2-метилпиперазин-1-карбоксилату (500 мг, 2,497 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли тетраметилгуанидин (0,458 мл, 3,62 ммоль) и смесь охлаждали до температуры 0°C с использованием ледяной бани. Добавляли бромацетонитрил (0,209 мл, 3,00 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. В реакционную смесь добавляли EtOAc и воду. Органическую часть промывали избытком воды, насыщенным соевым раствором, сушили над колонкой для разделения фаз и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. (R)-трет-Бутил 4-(2-(гидроксиамино)-2-иминоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К (R)-трет-бутил 4-(цианометил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилату (250 мг, 1,045 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли гидроксиламин гидрохлорид (123 мг, 1,776 ммоль), затем тетраметилгуанидин (0,225 мл, 1,776 ммоль) и полученную смесь нагревали при температуре 70°C в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество гидроксиламин гидрохлорида (123 мг, 1,776 ммоль) и тетраметилгуанидина (0,225 мл, 1,776 ммоль), нагревание продолжали при температуре 70°C в течение еще 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли EtOAc. Органическую часть промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над колонкой для разделения фаз и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3. (R,Z)-трет-Бутил 4-(2-(ацетоксиимино)-2-аминоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К раствору (R)-трет-бутил 4-(2-(гидроксиамино)-2-иминоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (240 мг, 0,881 ммоль), уксусной кислоты (0,050 мл, 0,881 ммоль) и триэтиламина (0,614 мл, 4,41 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли по каплям ТЗР® (50% в ДМФ) (0,617 мл, 1,057 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Реакционную смесь выливали в EtOAc и промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным соевым раствором и сушили над колонкой для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия 4. (R)-трет-Бутил 2-метил-4-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат.

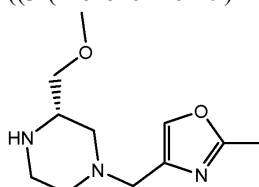
К (R,Z)-трет-бутил 4-(2-(ацетоксиимино)-2-аминоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилату (277 мг,

0,881 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли на шпатель молекулярные сита и полученную смесь нагревали с использованием микроволнового излучения при температуре 120°C в течение 4 ч. Молекулярные сита удаляли путем фильтрования в вакууме и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия 5. (R)-5-Метил-3-((3-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол.

К (R)-трет-бутил 2-метил-4-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилату (119 мг, 0,402 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли ТФУ (0,371 мл, 4,82 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь помещали на картридж Isolute® SCX-2, элюируя с помощью MeOH, затем 2M NH₃ в MeOH. Метанольные аммиачные фракции концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение L. (S)-4-((3-(Метоксиметил)пиперазин-1-ил)метил)-2-метилоксазол



Стадия 1. (S)-трет-Бутил 2-(гидроксиметил)-4-((2-метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат.

К (S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (100 мг, 0,462 ммоль) в MeOH (3 мл) и уксусной кислоте (0,300 мл) добавляли 2-метилоксазол-4-карбальдегид (коммерчески доступный) (77 мг, 0,694 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 2-пиколинборан (78 мг, 0,740 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка сырого продукта путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в изогексане давала указанное в заголовке соединение. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

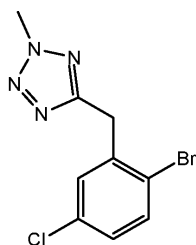
Стадия 2. (S)-трет-Бутил 2-(метоксиметил)-4-((2-метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат.

К (S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)-4-((2-метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилату (111 мг, 0,356 ммоль) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (17,11 мг, 0,428 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться в течение 15 мин. Добавляли йодметан (0,027 мл, 0,428 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 72 ч. В реакционную смесь добавляли EtOAc и органическую часть промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным солевым раствором и сушили над колонкой для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. (S)-4-((3-(Метоксиметил)пиперазин-1-ил)метил)-2-метилоксазол.

К (S)-трет-бутил 2-(метоксиметил)-4-((2-метилоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилату (90 мг, 0,277 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли ТФУ (0,256 мл, 3,32 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Образовавшийся остаток помещали на картридж Isolute® SCX-2, элюируя с помощью MeOH, затем 2M NH₃ в MeOH. Метанольные аммиачные фракции концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение M. 5-(2-Бром-5-хлорбензил)-2-метил-2H-тетразол



Стадия 1. 2-(2-Бром-5-хлорфенил)ацетонитрил.

К смеси 1-бром-2-(бромметил)-4-хлорбензола (1 г, 3,52 ммоль) в ДМФ (4 мл) и воде (4,00 мл) добавляли KCN (0,275 г, 4,22 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×30 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-50% EtOAc в изогексане с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2. 5-(2-Бром-5-хлорбензил)-2H-тетразол.

2-(2-Бром-5-хлорфенил)ацетонитрил (стадия 1) (100 мг, 0,434 ммоль), триэтиламин гидрохлорид (71,7 мг, 0,521 ммоль) и NaN₃ (33,8 мг, 0,521 ммоль) объединяли в толуоле (2 мл), полученную смесь на-

гревали при температуре 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1М HCl (10 мл) и этилацетат (10 мл) и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Образовавшиеся слои разделяли и часть водного слоя экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (10 мл) и концентрировали в вакууме. Добавляли 2М NaOH (20 мл) и полученную суспензию энергично перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали и фильтрат подкисляли с помощью конц. HCl. Полученный твердый продукт выделяли путем фильтрования, промывали водой (2×10 мл) и сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения;

ЖХ-МС: R_t 0,93 мин; MS m/z 273,0, 275,0, 277,1 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv01.

LISTEAN1-007-EXP026-2 был зарегистрирован как NVP-AFQ926-NX-3.

Стадия 3. 5-(2-Бром-5-хлорбензил)-2-метил-2Н-тетразол.

Следующий способ осуществляли в соответствии с Bioorganic and medicinal chemistry 19, 19, 2011, 5749.

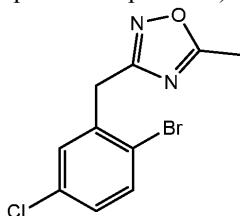
К раствору 5-(2-бром-5-хлорбензил)-2Н-тетразола (89 мг, 0,325 ммоль) и триэтиламина (0,054 мл, 0,390 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) осторожно добавляли MeI (0,022 мл, 0,358 ммоль) и полученную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью EtOAc в изогексане с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: R_t 1,18 мин; MS m/z 287,4, 289,4, 291,4 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv01.

Также был выделен второй региоизомер 5-(2-бром-5-хлорбензил)-1-метил-2Н-тетразол;

ЖХ-МС: R_t 1,00 мин; MS m/z 287,3, 289,3, 291,3 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv01.

Промежуточное соединение N. 3-(2-Бром-5-хлорбензил)-5-метил-1,2,4-оксадиазол



Стадия 1. (Z)-2-(2-Бром-5-хлорфенил)-N¹-гидроксиацетимидаид.

Получен в соответствии с J. Med. Chem. 2008, 51 (11), 3182-3193.

В смесь, содержащую 2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетонитрил (промежуточное соединение M, стадия 1) (250 мг, 1,085 ммоль) и K₂CO₃ (150 мг, 1,085 ммоль) в EtOH (5 мл), добавляли NH₂OH·HCl (102 мг, 1,464 ммоль) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакцию гасили 1М раствором HCl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические продукты промывали водой (10 мл), насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

ЖХ-МС: R_t 0,51 мин; MS m/z 263,1, 265,1, 267,1 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 2. (Z)-N¹-Ацетокси-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетимидаид.

К раствору (Z)-2-(2-бром-5-хлорфенил)-N¹-гидроксиацетимидаида (95 мг, 0,361 ммоль) и ТЕА (0,050 мл, 0,361 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли по каплям ацетил хлорид (0,026 мл, 0,361 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением смолы. Очистка путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью этилацетата в изогексане, давала указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета;

ЖХ-МС: R_t 0,96 мин; MS m/z 305,1, 307,0, 309,0 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv01.

Стадия 3. 3-(2-Бром-5-хлорбензил)-5-метил-1,2,4-оксадиазол.

Смесь, содержащую (Z)-N¹-ацетокси-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетимидаид (стадия 2) (56 мг, 0,183 ммоль) и гексахлорэтан (130 мг, 0,550 ммоль) в AcOH (2 мл), короткое время перемешивали и нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 1 ч при температуре 100°C. Добавляли следующую порцию гексахлорэтана (43 мг, 0,183 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение еще 1 ч при температуре 100°C. Добавляли толуол (20 мл) и смесь концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью этилацетата в изогексане, давала указанное в заголовке соединения в виде масла желтого цвета;

ЖХ-МС: R_t 1,20 мин; MS m/z 287,3, 289,3, 291,3 [M+H]⁺. Метод 2minLowpHv01.

Биологические данные

Соединения по изобретению являются подходящими в качестве ингибиторов АТХ и могут быть ис-

следованы в следующих анализах.

Реагенты - LPC (олеоил (18:1)) получали от фирмы Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL) и растворяли в метаноле до 20 мМ. Amplex Red получали от фирмы Invitrogen Life Technologies (Paisley, UK) и растворяли в ДМСО до 10 мМ. Холиноксидазу и пероксидазу хрена (HRP) получали от фирмы Sigma Aldrich (Dorset, UK) и растворяли в HBSS до 20 Ед./мл и 200 Ед./мл соответственно. Все реагенты хранили при температуре -20°C в единичных используемых аликвотах. Все экспериментальные измерения осуществляли в аналитическом буфере, который готовили непосредственно перед использованием (HBSS, 0,01% BSA, по существу, не содержащий жирные кислоты).

Белок - рекомбинантный человеческий АТХ получали от фирмы Novartis (Basel, CH) в клеточном препарате эмбриональной почки человека (НЕК) и хранили в единичных используемых аликвотах по 26 мг/мл (26 мкМ) стоковых растворах, сохраняемых при температуре -80°C.

Метод - все экспериментальные измерения осуществляли на черных 384-луночных полистирольных (небольшого объема, с круглым дном, Corning (3676)) планшетах. Для обнаружения изменений в интенсивности флуоресценции использовали планшетный ридер серий PerkinElmer Envision (Fluorescence Intensity/Absorbance Monochromator) или Tecan Infinite 200 PRO.

Оценка ингибирования АТХ - активность АТХ определяли путем измерения высвобождаемого холина в реакциях, содержащих АТХ (10 нМ), холинксидазу (0,1 Ед./мл), HRP (100 Ед./мл), амплекс красный (50 мкМ) и LPC 18:1 (10 мкМ).

Соединения по изобретению были приготовлены в виде 10-точечных серийных разведений из 1 мкМ в двух экземплярах и предварительно инкубировали с АТХ при температуре 37°C в течение 20 мин, затем добавляли оставшиеся реагенты. Освобожденный холин определяли по изменениям в интенсивности флуоресценции (λ_{ex} 530 нм, λ_{em} 590 нм) продукта резурфина при температуре 37°C каждые 2 мин в течение 40-минутного периода. Активность АТХ определяли по наклону линейной части кривой процесса, обычно в интервале между 14 и 24 мин.

Анализ данных - данные наклона экспортировали на GraphPad Prism (программное обеспечение Graphpad, San Diego, CA), где данные вставляли в уравнение 1.

Уравнение 1

$$Y = \text{Низ} + (\text{верх}-\text{низ}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50}-X) * \text{HillSlope}))}$$

Значения IC₅₀ определяли по концентрации соединения, которая снижает общую активность на 50% и представляет собой среднее из n≥2.

В следующей таблице представлены значения IC₅₀ для соединений по примерам, как определено в вышеуказанном анализе.

Пример №	IC ₅₀ (мкМ)
1	0,0088
2	0,0095
3	0,012
4	0,0058
5	-
5a	0,0035
5b	0,12
6	0,018
7	0,14
8	0,378
9	0,1
10	0,04

035256

11	0,073
12	0,157
13	2,359
14	0,012
15	0,062
16	0,011
17	0,024
18	0,037
19	0,031
20	0,163
21	0,208
22	0,026
23	0,028
23a	0,0095
24	0,004
25	0,0085
26	0,031
27	0,059
28	0,0063
29	0,032
30	0,011
30a	0,0049
30b	0,1
31	0,0079
32	0,0035
33	0,053
34	0,029
34a	0,018
34b	0,149
35	0,924
36	0,171
37	0,017
38	-
38a	0,02
38b	0,41
39	0,075
40	0,042
41	0,654
42	0,436
43	2,372
44	0,535
45	0,644
46	0,204
47	0,442
48	0,07
49,1	0,02
49,2	0,477
49,3	0,129
49,4	0,12
49,5	0,32
49,6	0,11
49,7	0,151
49,8	0,354
49,9	0,0059
49,10	0,024
49,11	0,014
49,12	0,049
49,13	0,017
49,14	0,085
49,15	0,127
49,16	1,06
49,17	0,222
49,18	0,13
49,19	0,176
49,20	0,11
50a	0,07
50b	0,079
49,21	0,016

035256

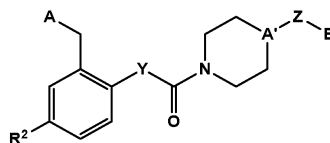
51	0,077
52	0,017
53	0,002
54	0,0089
55	0,008
56	0,012
57	0,008
58	0,053
59	0,021
60	0,0088
61	0,045
62	0,0042
63	0,0055
64	0,031
65	0,0055
66	0,006
66a	0,0042
66b	0,0046
67	0,0088
68	0,0045
69	0,002
70	0,0042
71	0,006
72	0,29
73	0,0042
74	0,0055
75	1,439
76	0,073
77	1,993
78	1,456
79	3,145
80	0,454
81	0,013
82	0,785
83	0,846
49,22	0,11
49,23	0,078
49,24	0,045
49,25	0,01
49,26	0,16
49,27	0,11
49,28	0,01
49,29	0,078
49,30	0,052
84	0,0081
85	0,289
86	0,0048
87	0,019
88	0,016
89	0,0035
90	0,049
91	0,16
92	0,0036
93	0,01
94	0,01
95	0,025
96	0,0083
97	0,023
98	0,066
99	0,025
100	0,0039
101	0,005
102	0,053
103	0,0053
104	0,0039
105	0,0066
106	0,028
107	0,046

035256

108a	0,058
108b	0,061
109	0,016
110	0,0052
111	0,047
112	0,014
115	0,012
114	0,0039
115a	0,018
115b	0,14
116	0,033
117	0,263
118	0,024
119	0,047
120	0,0081
121	0,0069
122	0,058
123	0,0035
124	0,035
125	0,11
126	0,022
127	0,06
128	0,028
129	0,049
130	0,17
131	0,023
132	0,014
133	0,081
134	0,012
135	0,327
136	0,032
137	0,0075
138	0,0063
139	0,067
140,1	0,0059
140,2	0,064
140,3	0,03
140,4	0,043
140,5	0,025
140,6	0,042
140,7	0,042
140,8	0,0088
140,9	0,034
141	0,011
142	0,012
143	0,031
144	0,014
145	0,013
146	0,017
147	0,013
148	0,0089
149	0,0049
150	0,0069
151	0,0031
152	0,0039
153	0,002
154	0,0024
155	0,013
156	0,0053
157	0,0092

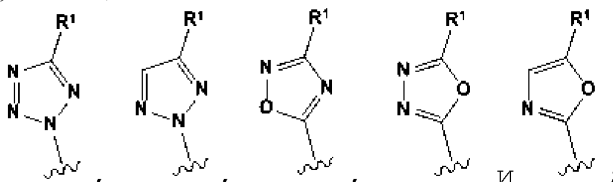
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia)



(Ia),

или его фармацевтически приемлемая соль, где
A выбран из группы, состоящей из



R^1 выбран из группы, состоящей из H и C_{1-4} алкила;

R^2 представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$ или CN;

Y выбран из группы, состоящей из $-CH=CH-$, $-O-CH_2-$ и $-CH_2-O-$;

A' представляет собой CR^6 ;

R^6 выбран из H и OH;

Z представляет собой $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$;

R^{7a} и R^{7b} независимо выбраны из H и OH;

m выбран из группы, состоящей из 0, 1 и 2;

E выбран из группы, состоящей из

(i) 5- или 6-членного гетероарила, который содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и является незамещенным или замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, представленной X;

(ii) фенила, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, представленной X;

(iii) 9-10-членной конденсированной бициклической кольцевой системы, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и которая является незамещенной или замещена от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, представленной X;

(iv) 5- или 6-членного гетероцикла, который содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и указанный гетероцикл является незамещенным или замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, представленной X;

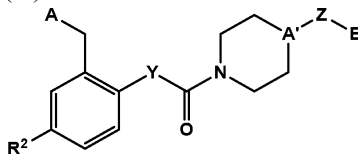
X независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C_{3-6}$ циклоалкила, галогена, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -фенила, оксо, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ и $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xc}$;

R^{Xa} и R^{Xb} независимо выбраны из группы, состоящей из H, OH, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси;

R^{Xc} , R^{Xd} и R^{Xe} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила и $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -5- или 6-членного гетероарила, который содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S; или R^{Xd} и R^{Xc} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, который содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S; и

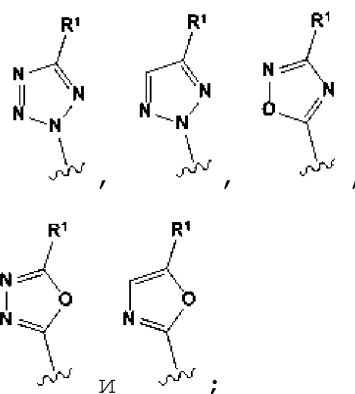
q и q1 выбраны из группы, состоящей из 0 и 1.

2. Соединение по п.1 формулы (Ia)



(Ia),

или его фармацевтически приемлемая соль, где
A выбран из группы, состоящей из



R^1 выбран из группы, состоящей из H и C_{1-4} алкила;

R^2 представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$ или CN;

Y выбран из группы, состоящей из $-CH=CH-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$;

A' представляет собой CR^6 ;

R^6 выбран из H и OH;

Z представляет собой $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$;

R^{7a} и R^{7b} независимо выбраны из H и OH;

m выбран из группы, состоящей из 0, 1 и 2;

E выбран из группы, состоящей из

- (i) оксадиазолила;
- (ii) пиазолила;
- (iii) оксазолила;
- (iv) изоксазолила;
- (v) пиридинила;
- (vi) тиазолила;
- (vii) триазолила;
- (viii) пиримидинила;
- (ix) тетразолила;
- (x) пиазинила и
- (xi) фуранила;

где каждое кольцо является незамещенным или замещено от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, представленной X;

X независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C_{3-6}$ циклоалкила, галогена, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -фенила, оксо, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ и $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

R^{Xa} и R^{Xb} независимо выбраны из группы, состоящей из H, OH, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси;

R^{Xc} , R^{Xd} и R^{Xe} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила и $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -5- или 6-членного гетероарила, который содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S; или R^{Xd} и R^{Xe} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, который содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S;

q и q1 выбраны из группы, состоящей из 0 и 1.

3. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

(E)-1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она;

(E)-1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-она;

(E)-1-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-метил-1Н-тетразол-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-гидрокси-4-((4-(морфолин-4-карбо-

азол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-1-(4-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(гидрокси-(4-метилтиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-1-(4-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она;

(E)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-(4-метил-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(2-((2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-хлорфенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(2-((2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-хлорфенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она;

(E)-4-(3-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-оксопроп-1-енил)-3-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)бензонитрила;

(E)-3-(4-метокси-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-1-(4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она;

(E)-1-(4-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-1-(4-(5-циклобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-(пиперидин-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-(морфолинometил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-((5-(морфолинometил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она и

(E)-3-(4-хлор-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1-(4-(5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение, которое представляет собой (E)-1-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение, которое представляет собой (E)-1-(4-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение, которое представляет собой 1-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-(трифторметил)фенил)пропан-1-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении аутотак-

сина, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

8. Лекарственное средство для лечения фиброза, представляющее собой соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Применение соединения по любому из пп.1-6 при производстве лекарственного средства для лечения фиброза.

10. Применение соединения по любому из пп.1-6 для лечения фиброза.

11. Способ лечения фиброза, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-6.

12. Применение соединения по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения идиопатического легочного фиброза.

