

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038421**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.26

(51) Int. Cl. **C07D 401/10** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(21) Номер заявки
201891539

(22) Дата подачи заявки
2016.12.29

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ МЕТАЛЛОФЕРМЕНТЫ(31) **62/273,167**(32) **2015.12.30**(33) **US**(43) **2018.12.28**(86) **PCT/US2016/069217**(87) **WO 2017/117393 2017.07.06**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВИПИЭС-3, ИНК. (US)

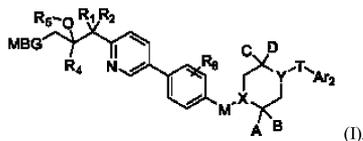
(72) Изобретатель:
**Йейтс Кристофер М., Шейвер
Сэмми Р., Хекстра Уиллиам Дж. (US)**

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(56) **WO-A1-2015143137****US-A1-20110244004****WO-A-0064927****US-A1-20140155387****US-A1-20020049194**

PEQUEUX, C. et al. Oxytocin Synthesis and Oxytocin Receptor Expression by Cell Lines of Human Small Cell Carcinoma of the Lung Stimulate Tumor Growth through Autocrine/Paracrine Signaling. Cancer Research, Vol. 62, 15 August 2002, p. 4623-4629; abstract

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



обладающим модулирующей активностью в отношении металлоферментов, и способам лечения заболеваний, нарушений или их симптомов, опосредованных такими металлоферментами.

B1**038421****038421****B1**

Уровень техники

Живые организмы имеют развитые глубоко регулируемые процессы, которые специфически импортируют металлы, переносят их во внутриклеточные сайты хранения и, в результате, переносят их в сайты применения. Одной из наиболее важных функций металлов, таких как цинк и железо, в биологических системах является способность активировать металлоферменты. Металлоферментами являются ферменты, которые включают металлические ионы в активном сайте фермента и используют металл как часть каталитического процесса. Более трети всех охарактеризованных ферментов составляют металлоферменты.

Функция металлоферментов сильно зависит от присутствия иона металла в активном сайте фермента. Хорошо известно, что агенты, которые связываются с металлическим ионом активного сайта и инактивируют его, критическим образом понижают активность фермента. В природе действует та же самая стратегия понижения активности определенных металлоферментов в ходе периодов, когда ферментативная активность нежелательна. Например, белок TIMP (тканевый ингибитор металлопротеаз) связывается с ионом цинка в активном сайте различных матриксных ферментов металлопротеаз и, таким образом, затормаживает ферментативную активность. В фармацевтической промышленности применялась та же самая стратегия при создании терапевтических агентов. Например, азольные противогрибковые агенты флуконазол и вориконазол содержат 1-(1,2,4-триазольную) группу, которая связывается с гем-железом, присутствующим в активном сайте целевого фермента ланостерол деметилазы и, таким образом, инактивирует фермент. Другим примером является связывающая цинк группа гидроксаминной кислоты, которая была включена в наиболее известные ингибиторы матриксных металлопротеиназ и гистондеацетилаз. Другим примером является связывающая цинк группа карбоновой кислоты, которая была включена в наиболее известные ингибиторы ангиотензин-превращающих ферментов.

При создании клинически безопасных и эффективных ингибиторов металлоферментов критическое значение имеет применение металл-связывающей группы, наиболее подходящей для конкретной цели и клинической индикации. Если применяется слабо связывающая металл-связывающая группа, эффективность может быть субоптимальной. С другой стороны, если применяется очень сильно связывающая металл-связывающая группа, селективность для целевого фермента по отношению к родственным металлоферментам может быть субоптимальной. Отсутствие оптимальной селективности может быть причиной клинической токсичности из-за непреднамеренного ингибирования этих нецелевых металлоферментов. Одним примером такой клинической токсичности является непреднамеренное ингибирование ферментов человека, метаболизирующих лекарственные средства, таких как P450 2C9 (CYP2C9), CYP2C19 и CYP3A4, доступными в настоящее время азольными противогрибковыми средствами, такими как флуконазол и вориконазол. Предполагают, что такое нецелевое ингибирование вызвано, прежде всего, неселективным связыванием применяемого в настоящее время 1-(1,2,4-триазола) с железом в активном сайте CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Другим примером этого является суставная боль, которая наблюдалась при многих клинических испытаниях ингибиторов матриксных металлопротеиназ. Эта токсичность рассматривается как связанная с ингибированием нецелевых металлоферментов из-за неселективного связывания группы гидроксаминной кислоты с цинком в нецелевых активных сайтах.

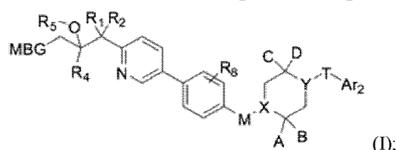
Поэтому поиск металл-связывающих групп, которые могут достигнуть более хорошего баланса между эффективностью и селективностью, остается важной целью и был бы существенным для создания терапевтических средств и способов, для того чтобы удовлетворить неудовлетворенные в настоящее время потребности в лечении и профилактики заболеваний, нарушений и их симптомов.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение направлено на соединения (например, любое из приведенных в настоящем изобретении), способы модуляции активности металлоферментов и способы лечения заболеваний, нарушений или их симптомов. Способы могут основываться на соединениях, приведенных в описании настоящего изобретения.

Очевидно, что варианты выполнения настоящего изобретения, раскрытые далее в отношении предпочтительных выборов переменных, могут рассматриваться сами по себе или в комбинации с одним или более вариантами выполнения настоящего изобретения, или в отношении предпочтительных выборов переменных, как если бы каждая комбинация была явно указана в настоящем изобретении.

Соединение формулы (I) или его соль, сольват, гидрат или пролекарство



в которой MBG представляет собой тетразолил;

R₁ представляет собой гало или C₁₋₃-алкил;

R₂ представляет собой гало или C₁₋₃-алкил;

R₄ представляет собой C₆-арил, замещенный 1 или 2 независимыми заместителями R₆;

R_5 представляет собой H или C_{1-3} -алкил;
 каждый R_6 представляет собой гало;
 R_8 представляет собой водород или гало;
 M представляет собой $-(CH_2)_6-$ или $-(C=O)-$;

о равно 0 или 1;

T представляет собой $-(CH_2)_5-$ или $-(C=O)-$;

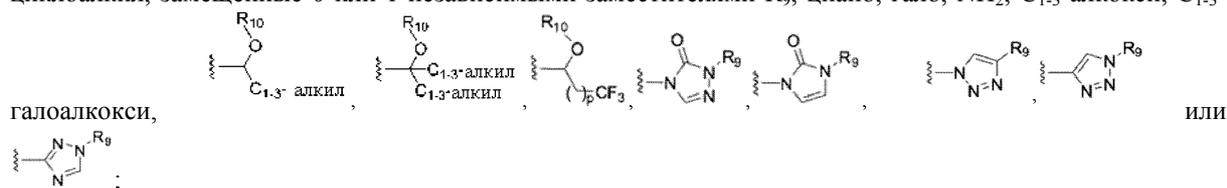
s равно 0 или 1;

каждый X и Y представляет собой CR_9 или N;

A и B, каждый, представляют собой водород; или A, B и атом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

C и D, каждый, представляют собой водород; или C, D и атом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

Ar_2 представляет собой C_6 -арил или C_{5-6} -азотсодержащий гетероарил, C_{3-9} -азотсодержащий гетероциклоалкил, замещенные 0 или 1 независимыми заместителями R_9 , циано, гало, NH_2 , C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -



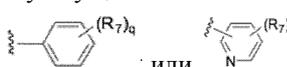
каждый p независимо равно 0, 1, 2 или 3;

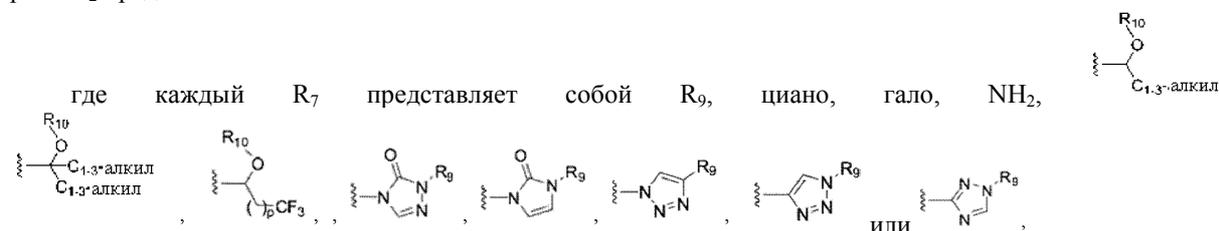
R_9 представляет собой C_{1-6} -алкил, гидроксил-замещенный C_{1-6} -алкил, гало-замещенный C_{1-6} -алкил, гидроксил-замещенный C_{1-6} -галоалкил или водород; и

R_{10} представляет собой H или C_{1-3} -алкил.

Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение формулы (I) или его соль, в котором o и s каждое равно 0.

Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение формулы (I) или его соль, в котором A, B, C и D, каждый, представляют собой водород.

Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение формулы (I) или его соль, в котором Ar_2 представляет собой  ; или



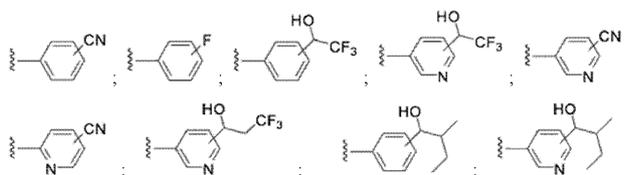
p равно 0 или 1;

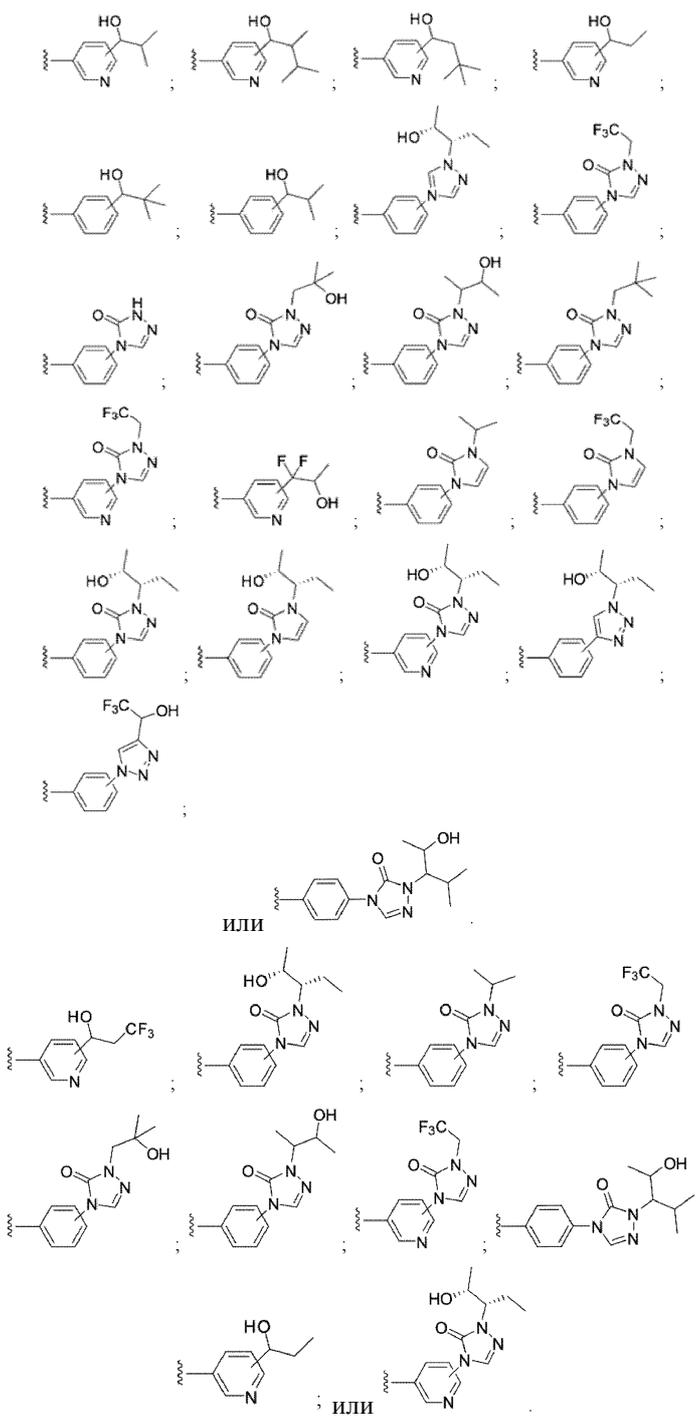
q равно 0 или 1;

R_9 представляет собой C_{1-6} -алкил, гидроксил-замещенный C_{1-6} -алкил, гало-замещенный C_{1-6} -алкил, гидроксил-замещенный C_{1-6} -галоалкил или водород; и

R_{10} представляет собой H или C_{1-3} -алкил.

Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение формулы (I) или его соль, в котором Ar_2 представляет собой:





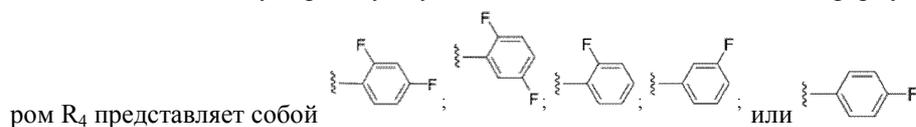
Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение формулы (I) или его соль, в котором R₁ представляет собой фтор.

Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение формулы (I) или его соль, в котором R₂ представляет собой фтор.

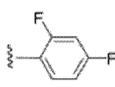
Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение формулы (I) или его соль, в котором R₁ и R₂ представляют собой фтор.

Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение формулы (I) или его соль, в котором R₄ представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями фтор.

Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение формулы (I) или его соль, в кото-



Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение формулы (I) или его соль, в кото-

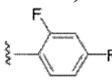
ром R₄ представляет собой 

Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение формулы (I) или его соль, в кото-

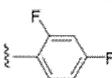
ром R₄ представляет собой 

Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение формулы (I) или его соль, в кото-
ром оба X и Y представляют собой N.

Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение формулы (I) или его соль, в кото-

ром R₁ представляет собой фтор; R₂ представляет собой фтор; R₄ представляет собой ; R₅
представляет собой водород; и MBG представляет собой 1-тетразолил.

Соединение или его соль, в котором R₁ представляет собой фтор; R₂ представляет собой фтор; R₄

представляет собой ; R₅ представляет собой водород; X и Y представляют собой N и MBG
представляет собой 1-тетразолил.

Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение формулы (I) или его соль, в кото-

ром R₁ представляет собой фтор; R₂ представляет собой фтор; R₄ представляет собой ; R₅ пред-
ставляет собой водород; и MBG представляет собой 1-тетразолил.

Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение формулы (I) или его соль, в кото-

ром R₁ представляет собой фтор; R₂ представляет собой фтор; R₄ представляет собой ; R₅ пред-
ставляет собой водород; X и Y представляют собой N и MBG представляет собой 1-тетразолил.

Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение, выбранное из:

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-
1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (1);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-
ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (2);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-
(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-
ил)пропан-2-ол (3);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(3-фтор-4-(2,2,2-трифтор-
1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-
ил)пропан-2-ол (5);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (6);

(R)-5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиколинонитрил (7);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-фторбензонитрил (8);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил (11);

(R)-6-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)никотинонитрил (12);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (13);

(+)-2-(2,5-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (15(+));

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (16);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)бензонитрил (22);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)-2-оксопиперазин-1-ил)бензонитрил (**25**);

(R)-4-(1-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)бензонитрил (**26**);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(5-(4-(4-(4-((диметиламино)метил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (**30**);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**34**);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**35**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**38(+)**);

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метилпропан-1-ол (**40**);

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-метилбутан-1-ол (**41**);

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,2-диметилпропан-1-ол (43);

1-(5-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол (45);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-изопропил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (52);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (58);

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метилбутан-1-ол (59);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (60);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (62);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилбутан-1-ол (65);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(пентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (66);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (67);

1-(5-(4-(4-(6-(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,3-диметилбутан-1-ол (68);

3-(6-(4-(4-(6-(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пентан-2-ол (71);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (72);

4-(4-(4-(4-(6-(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(3-гидроксибутан-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (75);

(R)-2-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрил (79);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-неопентил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (81);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (86);

(R)-4-(5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (87);

(R)-1-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-изопропил-1H-имидазол-2(3H)-он (91);

(2S,3S)-3-(3-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ол (92);

4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (93);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (94);

(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пентан-2-ол (95);

(R)-1-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-2(3H)-он (96);

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-(2-гидроксипентан-3-ил)-1H-имидазол-2(3H)-он (97);

(2R)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (99);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(3-фтор-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (100);

(+)-4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (102(+));

4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-4-метилпентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (103);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (104);

(+)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (108(+));

(+)-4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (109(+));

(+)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**110(+)**);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**111**);

1-(5-(4-(4-(6-(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3-диметилбутан-1-ол (**118**);

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**119(+)**);

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**120(+)**);

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**121(+)**);

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**122(+)**);

Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение, выбранное из:

1-(5-(4-(4-(6-(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**13**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**38(+)**);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-изопропил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**52**);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**58**);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**67**);

4-(4-(4-(4-(6-(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(3-гидроксипентан-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**75**);

(R)-4-(5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**87**);

(+)-4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**102(+)**);

4-(4-(4-(4-(6-(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-4-метилпентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**103**);

или его соль.

Согласно одному варианту осуществления заявлено соединение, выбранное из

(+)-4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**102(+)**);

или его соль.

Одним вариантом выполнения настоящего изобретения является соединение любой из приведенных в настоящем изобретении формул, где соединение ингибирует (или идентифицируется как ингибирующее) ланостеролдеметилазу (CYP51).

Одним вариантом выполнения настоящего изобретения является соединение любой приведенных в настоящем изобретении формул, где соединение идентифицируется как имеющее диапазон активности против целевого фермента (например, *C. albicans* MIC <1.0 мкг/мл и *A. fumigatus* MIC ≤ 64 мкг/мл) *in vitro* и/или *in vivo*.

Соединения согласно настоящему изобретению включают те, которые идентифицируются как достигающее аффинности, по меньшей мере частично, с металлоферментом, путем образования одной или более из следующих типов химических взаимодействий или связей с металлом: сигма-связи, ковалентные связи, ковалентно-координационные связи, ионные связи, пи-связи, дельта-связи или взаимодейст-

вия обратного связывания. Соединения могут также достигать аффинности посредством более слабого взаимодействия с металлом, как например, Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия, пи-катионные взаимодействия, пи-анионные взаимодействия, диполь-дипольные взаимодействия, ион-дипольные взаимодействия. В одном варианте выполнения настоящего изобретения соединение идентифицируется как способное к взаимодействию связыванием с металлом через 1-тетразолильную составляющую; в другом варианте выполнения настоящего изобретения соединение идентифицируется как способное к взаимодействию связыванием с металлом через N2 атом 1-тетразолильной составляющей; в другом варианте выполнения настоящего изобретения соединение идентифицируется как способное к взаимодействию связыванием с металлом через N3 атом 1-тетразолильной составляющей; в другом варианте выполнения настоящего изобретения соединение идентифицируется как способное к взаимодействию связыванием с металлом через N4 атом 1-тетразолильной составляющей. В другом варианте выполнения настоящего изобретения соединение идентифицируется как способное к взаимодействию связыванием с металлом через N2 атом 2-тетразолильной составляющей; в другом варианте выполнения настоящего изобретения соединение идентифицируется как способное к взаимодействию связыванием с металлом через N3 атом 2-тетразолильной составляющей; в другом варианте выполнения настоящего изобретения соединение идентифицируется как способное к взаимодействию связыванием с металлом через N4 атом 2-тетразолильной составляющей.

Способы содействия металл-лиганд связывающим взаимодействиям известны в данной области техник, как приведено в ссылках, включающих, например, "Principles of Bioinorganic Chemistry" by Lipard и Berg, University Science Books, (1994); "Mechanisms of Inorganic Reactions" by Basolo и Pearson John Wiley & Sons Inc; 2nd edition (September 1967); "Biological Inorganic Chemistry" by Ivano Bertini,

Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007); Xue et al. "Nature Chemical Biology", vol. 4, no. 2, 107-109 (2008).

В конкретных вариантах выполнения настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению выбираются из следующих соединений согласно любой из раскрытых в настоящем изобретении формул (и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов или гидратов)

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (1);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (2);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (3);

(2R)-1-(5-(4-(4-(4-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (4);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(3-фтор-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (5);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (6);

(R)-5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиколинитрил (**7**);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-фторбензонитрил (**8**);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил (**9**);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (**10**);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил (**11**);

(R)-6-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)никотинитрил (**12**);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**13**);

(R)-1-(5-(4-(4-(4-аминофенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (**14**);

(-)-2-(2,5-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**15(-)**);

(+)-2-(2,5-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**15(+)**);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)-1-(5-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**16**);

(R)-4-((4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)бензонитрил (**17**);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (**18**);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (**19**);

4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**20**);

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)мочевина (**21**);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)бензонитрил (**22**);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-карбонил)бензонитрил (**23**);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)-3-оксопиперазин-1-ил)бензонитрил (**24**);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)-2-оксопиперазин-1-ил)бензонитрил (**25**);

(R)-4-(1-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)бензонитрил (**26**);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)бензил)-3-оксопиперазин-1-ил)бензонитрил (**27**);

(R)-4-((4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)бензонитрил (**28**);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензальдегид (**29**);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(5-(4-(4-(4-(диметиламино)метил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (**30**);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил дигидрофосфат (**31**);

(R)-5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиколинальдегид (**32**);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(5-(4-(4-(6-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (33);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (34);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (35);

4-(4-(4-(6-(2-циклопропил-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (36);

4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1-(2-гидроксипентан-3-ил)пиридин-2(1H)-он (37);

4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (38);

(-)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (38(-));

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (38(+));

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-1-ол (39);

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метилпропан-1-ол (40);

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-метилбутан-1-ол (41);

(2R)-1-(5-(4-(4-(4-(циклопропил(гидрокси)метил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (42);

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,2-диметилпропан-1-ол (43);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (44);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол (45);

(2R)-1-(5-(4-(4-(6-(циклопропил(гидрокси)метил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (46);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (47);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-1-ол (48);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3-метилбутан-1-ол (49);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,2-диметилпропан-1-ол (50);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (51);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-изопропил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (52);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (53);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-этил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (54);

1-(втор-бутил)-4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**55**);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(4-(1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (**56**);

4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-N-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)бензамид (**57**);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**58**);

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метилбутан-1-ол (**59**);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**60**);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2-(диметиламино)этил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**61**);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)гиофен-2-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**62**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**63(+)**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**64(+)**);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилбутан-1-ол (**65**);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(пентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**66**);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**67**);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,3-диметилбутан-1-ол (**68**);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(2-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (**69**);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**70**);

3-(6-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пентан-2-ол (71);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (72);

(R)-2-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбонитрил (73);

(R)-2-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрил (74);

4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(3-гидроксибутан-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (75);

(R)-2-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензо[d]тиазол-5-карбонитрил (76);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (77);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(2-изобутил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (78);

(R)-2-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрил (**79**);

(R)-2-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонитрил (**80**);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-неопентил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**81**);

4-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**82**);

4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-N-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-N-метилбензамид (**83**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**84(+)**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**85(+)**);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**86**);

(R)-4-(5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (87);

2-амино-N-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-4,4,4-трифторбутанамид (88);

N-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-этил-3-гидроксибутанамид (89);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(2-неопентил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (90);

(R)-1-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-изопропил-1H-имидазол-2(3H)-он (91);

(2S,3S)-3-(3-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ол (92);

4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-пентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (93);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (94);

(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пентан-2-ол (**95**);

(R)-1-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-2(3H)-он (**96**);

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-(2-гидроксипентан-3-ил)-1H-имидазол-2(3H)-он (**97**);

(R)-1-(5-(4-(4-(1-бензил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (**98**);

(2R)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (**99**);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(3-фтор-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (**100**);

4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-пирозол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**101**);

(-)-4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**102(-)**);

(+)-4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**102(+)**);

4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-4-метилпентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**103**);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**104**);

N-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-4,4-трифтор-2-гидроксибутанамид (**105**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**106(+)**);

4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**107**);

(-)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**108(-)**);

(+)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**108(+)**);

(-)-4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**109(-)**);

(+)-4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**109(+)**);

(-)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**110(-)**);

(+)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**110(+)**);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**111**);

(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(6-(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (**112**);

(2S,3S)-3-(4-(5-(4-(4-(4-(6-(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (**113**);

(+)-(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (**114**);

4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-5-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (115);

4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (116);

4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (117);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3-диметилбутан-1-ол (118);

(-)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (119(-));

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (119(+));

(-)-1-(5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (120(-));

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (120(+));

(-)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**121(-)**);

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**121(+)**);

(-)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**122(-)**);

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**122(+)**);

(-)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**123(-)**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**123(+)**);

4-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**124**);

4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**125**);

4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**126**);

4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**127**);

(-)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**127(-)**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**127(+)**);

(+)-(2S,3S)-3-(4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (**128**);

1-(1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2,2-трифторэтил дигидрофосфат (**129**); или

(2S,3S)-3-(4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил 2-(диметиламино)ацетат (**130**).

В некоторых случаях соединения согласно настоящему изобретению выбираются из следующих соединений согласно любой из раскрытых в настоящем изобретении формул (и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов или гидратов)

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**6**);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**13**);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил дигидрофосфат (**31**);

4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**38**);

(-)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**38(-)**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**38(+)**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**63(+)**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**64(+)**);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**70**);

4-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**82**);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**94**);

(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пентан-2-ол (**95**);

(-)-4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**102(-)**);

(+)-4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**102(+)**);

(-)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**108(-)**);

(+)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**108(+)**);

(-)-4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**109(-)**);

(+)-4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**109(+)**);

(-)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**110(-)**);

(+)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**110(+)**);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**111**);

(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (**112**);

(2S,3S)-3-(4-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (**113**);

(+)-(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (**114**);

(-)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**119(-)**);

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**119(+)**);

(-)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**121(-)**);

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**121(+)**);

(-)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**122(-)**);

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**122(+)**);

4-(5-(4-(4-(6-(**(R)**)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-(**(2S,3S)**)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**124**);

4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**127**);

(-)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**127(-)**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**127(+)**);

(+)-(2S,3S)-3-(4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (**128**);

1-(1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2,2-трифторэтил дигидрофосфат (**129**); или

(2S,3S)-3-(4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил 2-(диметиламино)ацетат (**130**).

В некоторых случаях соединения согласно настоящему изобретению выбираются из следующих соединений согласно любой из раскрытых в настоящем изобретении формул (и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов или гидратов)

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**6**);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**13**);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил дигидрофосфат (**31**);

4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**38**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**38(+)**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**63(+)**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**64(+)**);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**70**);

4-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**82**);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**94**);

(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пентан-2-ол (**95**);

(+)-4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**102(+)**);

(+)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**108(+)**);

(+)-4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**109(+)**);

(+)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**110(+)**);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**111**);

(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(6-(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (**112**);

(2S,3S)-3-(4-(5-(4-(4-(6-(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (**113**);

(+)-(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (**114**);

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**119(+)**);

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**121(+)**);

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (**122(+)**);

4-(5-(4-(4-(6-(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-(2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**124**);

(+)-(2S,3S)-3-(4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (**128**);

1-(1-(4-(4-(4-(6-(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2,2-трифторэтил дигидрофосфат (**129**); или

(2S,3S)-3-(4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил 2-(диметиламино)ацетат (**130**).

В некоторых случаях соединения согласно настоящему изобретению выбираются из следующих соединений согласно любой из раскрытых в настоящем изобретении формул (и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов или гидратов)

4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**38**);

(-)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**38(-)**);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**38(+)**);

4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**127**);

(-)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**127(-)**); или

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (**127(+)**).

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой из приведенных в настоящем изобретении формул и фармацевтически приемлемый носитель.

Другим объектом настоящего изобретения является способ модуляции активности металлофермента у субъекта, содержащий контакт субъекта с соединением любой из приведенных в настоящем изобретении формул, в количестве и при условиях, достаточных для модуляции активности металлофермента.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения субъекта, страдающего от металлофермент-опосредованного заболевания или нарушения, или подверженного ему, где субъект был идентифицирован как нуждающийся в лечении металлофермент-опосредованного нарушения или заболевания, содержащий введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любой из приведенных в настоящем изобретении формул или его фармацевтической композиции, так что субъект лечится от указанного заболевания.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения субъектом является животное отличное от человека.

Способы согласно настоящему изобретению включают те, в которых нарушение или заболевание связаны с одним или более из следующих патогенных грибов:

Absidia corymbifera, *Ajellornyces dermatitidis*, *Arthroderma benhamiae*, *Arthroderma fulvum*, *Arthroderma gypseum*, *Arthroderma incurvatum*, *Arthroderma otae*, *Arthroderma vanbreuseghemii*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida pelliculosa*, *Cladophialophora carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Cunninghamella* sp., *Epidermophyton floccosum*, *Exophiala dermatitidis*, *Filobasidiella neoformans*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fusarium solani*, *Geotrichum candidum*, *Histoplasma capsulatum*, *Hortaea werneckii*, *Issatschenkia orientalis*, *Madurella grisea*, *Malassezia furfur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia pachydermatis*, *Malassezia restricta*, *Malassezia slooffiae*, *Malassezia sympodialis*, *Microsporum canis*, *Microsporum fulvum*, *Microsporum gypseum*, *Mucor circinelloides*, *Nectria haematococca*, *Paecilomyces variotii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Pichia anomala*, *Pichia guilliermondii*, *Pneumocystis carinii*, *Pseudallescheria boydii*, *Rhizopus oryzae*, *Rhodotorula rubra*, *Scedosporium apiospermum*, *Schizophyllum commune*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon cutaneum*, *Trichosporon inkin*, *Trichosporon mucoides*.

Способы согласно настоящему изобретению включают те, где заболеванием или нарушением является: аспергиллёз, бластомикоз, кандидоз, хромомикоз, кокцидиоидомикоз, криптококкоз, дерматомикоз, гистоплазмоз, кератомикоз, лобомикоз, Малассезиозная инфекция, мукороз, параккокцидиоидомикоз, *Penicillium marneffeii* инфекция, феогифомикоз, плазмноклеточная пневмония или риноспоридиоз.

Способы согласно настоящему изобретению включают те, где заболеванием или нарушением является болезнь Чагаса (род *Trypanosoma*), африканский трипаносомоз (род *Trypanosoma*), лейшманиоз (род *Leishmania*), туберкулез (род *Mycobacterium*), проказа (род *Mycobacterium*), малярия (род *Plasmodium*), лишай (керион, дерматофития туловища, дермофития стопы, *tonsurans*, разноцветный лишай).

Способы согласно настоящему изобретению включают те, где нарушение или заболевание связано с нарушением механизма передачи сигналов hedgehog.

В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения, нарушением или заболеванием, связанным с нарушением механизма передачи сигналов hedgehog, является рак. В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения, раком является рак головного мозга, рак легкого, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, гематологическая злокачественная опухоль или рак кожи. В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения, раком кожи является базальноклеточная карцинома. В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения, раком головного мозга является медуллобластома или глиома. В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения, гематологической злокачественной опухолью является лейкемия (например, AML, CML, CLL или ALL).

Одним объектом настоящего изобретения является способ лечения субъекта, страдающего от металлофермент-опосредованного заболевания или нарушения, или подверженного ему, содержащий введение субъекту эффективного количества соединения любой из приведенных в настоящем изобретении формул или его фармацевтической композиции.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения субъекта, страдающего от металлофермент-опосредованного заболевания или нарушения, или подверженного ему, где субъект был идентифицирован как нуждающийся в лечении металлофермент-опосредованного нарушения или заболевания, содержащий введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любой из приведенных в настоящем изобретении формул или его фармацевтической композиции, так что субъект лечится от указанного заболевания.

Другим объектом настоящего изобретения является лечения субъекта, страдающего от металлофермент-опосредованного заболевания или нарушения, или подверженного ему, где субъект был идентифицирован как нуждающийся в лечении металлофермент-опосредованного нарушения или заболевания, содержащий введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любой из приведенных в настоящем изобретении формул или его фармацевтической композиции, так что модулируется активность металлофермента у указанного субъекта (например, понижается, ингибируется).

Способы согласно настоящему изобретению включают те, в которых заболевание или нарушение опосредовано любым ферментом из 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы, 5-липоксигеназы, аденозин-

деаминазы, спиртовой дегидрогеназы, аминокпептидазы N, ангиотензин-превращающего фермента, ароматазы (CYP19), кальциневрина, карбамоилфосфат-синтазы, семейства углеродной ангидразы, катехоло-метилтрансферазы, семейства циклооксигеназы, дигидропиримидиндегидрогеназы-1, ДНК полимеразы, фарнезилдифосфат синтазы, фарнезилтрансферазы, фумаратредуктазы, GABA аминокпептидазы, HIF-пролилгидроксилазы, семейства гистондеацетилазы, ВИЧ интегразы, ВИЧ-1 обратной транскриптазы, изолейцин-tРНК-лигазы, ланостерол деметилазы (CYP51), семейства матриксной металлопротеазы, метионинаминопептидазы, природной эндопептидазы, семейства синтазы оксида азота, фосфодиэстеразы III, фосфодиэстеразы IV, фосфодиэстеразы V, пируват ферредоксин оксидоредуктазы, почечной пептидазы, рибонуклеозид-дифосфат-редуктазы, тромбосансинтазы (CYP5a), тироидпероксидазы, тирозиназы, уреазы или ксантиноксидазы.

Способы согласно настоящему изобретению включают те, в которых заболевание или нарушение опосредовано любым ферментом из 1-дезоксид-д-ксилозула-5-фосфат редуктоизомераза (DXR), 17-альфа гидроксилазы/17,20-лиаза (CYP17), альдостерон синтазы (CYP11B2), аминокпептидазы P, летального фактора антракса, аргиназы, бета-лактамазы, цитохрома P450 2A6, d-ala d-ala лигазы, допамин-бета-гидроксилазы, эндотелии превращающего фермента-1, глутамат карбоксипептидазы II, глутаминил циклазы, глиоксалазы, гем-оксигеназы, HPV/HSV E1 геликазы, индоламина 2,3-диоксигеназы, лейкотриен A4 гидролазы, метионинаминопептидазы 2, пептиддеформилазы, фосфодиэстеразы VII, релаксазы, гидроксилазы ретиновой кислоты (CYP26), TNF-альфа превращающего фермента (TACE), UDP-(3-O-(R-3-гидроксимиристоил))-N-ацетилглюкозамин деацетилазы (LpxC), белка-1 сосудистой адгезии (VAP-1) или витамин D гидроксилазы (CYP24).

Способы согласно настоящему изобретению включают те, в которых заболеванием или нарушением является рак, сердечно-сосудистое заболевание, воспалительное заболевание, инфекционное заболевание, нарушение обмена веществ, офтальмологическое заболевание, заболевание центральной нервной системы (ЦНС), урологическое заболевание или желудочно-кишечное заболевание.

Способы согласно настоящему изобретению включают те, в которых заболеванием или нарушением является рак предстательной железы, рак молочной железы, воспалительная болезнь кишечника, псориаз, системный микоз, микоз кожной структуры, микоз слизистой оболочки или онхимикоз.

Способы, описанные в настоящем изобретении, включают те, в которых субъект идентифицируется как нуждающийся в конкретно установленном лечении. Идентификация субъекта как нуждающегося в таком лечении может являться оценкой субъекта или профессионального работника в области здравоохранения и может быть субъективной (например, мнение) или объективной (например, определение с помощью способа тестирования или диагностики).

Другим объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая соединение приведенной в настоящем изобретении формулы и сельскохозяйственно приемлемый носитель.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения или профилактики опосредованного металлоферментом заболевания или нарушения в или на растении, содержащий контакт соединения по настоящему изобретению с растением.

Другим объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности металлофермента в или на растении, содержащий контакт соединения по настоящему изобретению с растением.

Подробное описание изобретения

Определения.

Для того чтобы можно было более легко понять настоящее изобретение, прежде всего для удобства приводятся определения некоторых терминов.

Как применяется в описании настоящего изобретения термин "лечение" заболевания охватывает профилактику, улучшение, смягчение и/или координацию нарушения и/или состояний, которые могут вызывать нарушение. Термины "лечение" и "терапия" относятся к способу облегчения или ослабления заболевания и/или сопровождающих его симптомов. В соответствии с настоящим изобретением термин "лечение" включает профилактику, блокирование, ингибирование, ослабление, защиту, модуляцию, реверсирование эффектов, вызванных нарушением, и уменьшение наличия, например, вредных эффектов, вызванных нарушением.

Как применяется в описании настоящего изобретения, термин "ингибирование" охватывает предупреждение, уменьшение и остановку развития. Необходимо отметить, что термин "ингибирование фермента" (например, ингибирование металлофермента) уточняется и описывается ниже.

Как применяется в описании настоящего изобретения, термин "модулировать" относится к повышению или уменьшению активности фермента в ответ на воздействие соединения по изобретению.

Термины "выделенный", "очищенный" или "биологически чистый" относятся к материалу, который является по существу или существенно свободным от компонентов, которые, как правило, сопутствуют ему в его природном состоянии. Чистота и гомогенность, как правило, определяются с применением аналитических химических методик, таких как электрофорез на полиакриламидном геле и высокоэффективная жидкостная хроматография. В частности, в вариантах выполнения настоящего изобретения соединения имеет чистоту по меньшей мере 85%, более предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99%.

Термин "ввод" или "введение" включает маршруты введения соединения(ий) субъекту для осуществления предназначенной им функции. Примеры маршрутов введения, которые могут применяться, включают инъекцию (подкожную, внутривенное, парентеральное, интраперитонеальное, интратекальное введение), местное введение, пероральное введение, ингаляцию, ректальное введение и трансдермальное введение.

Термин "эффективное количество" включает количество эффективное, при дозах и в течение необходимых периодов времени, для достижения желательного результата. Эффективное количество соединения может варьироваться в соответствии с факторами, такими как болезненное состояние, возраст и масса субъекта, и способность соединения вызывать желательный ответ у субъекта. Режимы введения доз могут регулироваться для обеспечения оптимального терапевтического эффекта. Эффективным количеством также является количество, при котором терапевтические благоприятные эффекты соединения-ингибитора преобладают над токсическими или вредными эффектами (например, побочные эффекты) этого соединения.

Фразы "системное введение", "введенный системно", "периферийное введение" и "введенный периферийно", как применяется в описании настоящего изобретения, означают введение соединения(ий), лекарственного средства или другого материала, таким образом, что оно включается в систему пациента и, таким образом, подвергается метаболизму и другим подобным процессам.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения, подлежащего введению, достаточному для предупреждения развития или улучшению до некоторой степени одного или более симптомов состояния или нарушения, подлежащих лечению.

Терапевтически эффективное количество соединения (то есть эффективная доза) может находиться в интервале от около 0.005 до около 200 мг/кг, предпочтительно от около 0.01 до около 200 мг/кг, более предпочтительно от около 0.015 до около 30 мг/кг массы тела. В других вариантах выполнения настоящего изобретения терапевтически эффективное количество может находиться в интервале от около 1.0 пМ до около 10 мкМ, от около 1.0 пМ до около 50 мкМ и от около 1.0 пМ до около 100 мкМ. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что определенные факторы могут влиять на дозу, необходимую для эффективного лечения субъекта, включая, но без ограничения к этому, серьезность заболевания или нарушения, предшествующее лечение, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и другие имеющиеся заболевания. Более того, лечение субъекта с применением терапевтически эффективного количества соединения может включать однократное лечение или предпочтительно может включать серию лечений. В одном примере субъекта лечат с применением соединения в количестве в интервале от около 0.005 мкг/кг до около 200 мг/кг массы тела, один раз в день в течение периода времени от 1 до 10 недель, предпочтительно от 2 до 8 недель, более предпочтительно от около 3 до 7 недель и даже более предпочтительно в течение около 4, 5 или 6 недель. В другом примере субъект может подвергаться лечению ежедневно в течение нескольких лет в случае хронического состояния или заболевания. Должно быть оценено по достоинству, что эффективная доза соединения, применяемого для лечения, может повышаться или понижаться в ходе конкретного лечения.

Термин "хиральная" относится к молекулам, которые обладают свойством несовпадения при наложении с партнером зеркального отражения, тогда как термин "ахиральная" относится к молекулам, которые обладают свойством совпадения с их зеркальным отражением.

Термин "диастереомеры" относится к стереоизомерам с двумя или более центрами асимметрии, молекулы которых не являются зеркальным отражением друг друга.

Термин "энантиомера" относится к двум стереоизомерам соединения, которые не являются зеркальным отражением друг друга. Эквимолярная смесь двух энантиомеров называется "рацемической смесью" или "рацематом".

Термин "изомеры" или "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют идентичный химический состав, но различаются с точки зрения расположения атомов или групп в пространстве.

Термин "пролекарство" включает соединения с составляющими, которые могут подвергаться метаболизму *in vivo*. В общем, пролекарства метаболизируются *in vivo* эстеразами или посредством других механизмов до активных лекарственных средств. Примеры пролекарств и их применения хорошо известны в данной области техники (см., например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19). Пролекарства могут быть получены *in situ* в ходе конечного выделения и очищения соединений или путем отдельной реакции очищенного соединения в его свободной кислотной форме или в форме гидроксила с подходящим эстерифицирующим агентом. Гидроксильные группы могут быть превращены в сложные эфиры путем обработки карбоновой кислотой. Примеры пролекарственных составляющих включают составляющие на основе сложных эфиров замещенных и незамещенных разветвленных или неразветвленных низших алкилов (например, сложные эфиры пропионовой кислоты), низший алкил-сложные эфиры, низший алкил-амино-низший алкил-сложные эфиры (например, диметиламиноэтиловый сложный эфир), ациламино-низший алкил-сложные эфиры (например, ацетилксиметилловый сложный эфир), ацилокси-низший алкил-сложные эфиры (например, пивалоилксиметилловый сложный эфир), ариловые сложные эфиры (фениловый сложный эфир), арил-низший алкил-сложные эфиры (например, бензиловый сложный эфир), замещенный (например, метил, галоген или метокси заместителя-

ми) арил и арил-низший алкил-сложные эфиры, амиды, низший алкил-амиды, низший алкил-амиды и гидрокси амиды. Предпочтительными пролекарственными составляющими являются сложные эфиры пропионовой кислоты и ациловые сложные эфиры. Пролкарства, которые превращаются в активные формы через другие механизмы *in vivo*, также включены в настоящее изобретение. В вариантах выполнения настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению представляют собой пролекарства любой из формул, приведенных в настоящем документе.

Термин "субъект" относится к животным, таким как млекопитающие, включая, но без ограничения к этому, приматов (например, людей), коров, овец, козлов, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс, мышей и т.п. В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения субъектом является человек. Ветеринарные использования или применения относятся к применению, в котором субъектом является млекопитающее, отличное от человека.

Формы единственного числа относятся к "одному или более", при применении в описании настоящего изобретения, включая формулу изобретения. Таким образом, ссылка на "образец" включает множество образцов, если из контекста ясным образом не следует иное (например, множество образцов), и т.д.

В описании изобретения и в формуле изобретения слова "содержат", "содержит" и "содержание" применяются в смысле, обозначающем отсутствие исключения, если из контекста не следует иное.

Как применяется в описании настоящего изобретения термин "около", применяемый в отношении значения, означает и охватывает его вариации, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 20\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 10\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 5\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 1\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 0.5\%$ и в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 0.1\%$ от конкретного количества, так как такие вариации подходят для осуществления заявленных способов или применения заявленных композиций.

Термин "ингибитор" в описании настоящего изобретения означает молекулу, которая проявляет ингибирующую активность в отношении металлофермента. Термин "ингибировать", при применении в описании настоящего изобретения, означает понижение активности металлофермента по сравнению с активностью металлофермента в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения термин "ингибирование" означает понижение активности металлофермента на по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или по меньшей мере около 95%. В других вариантах выполнения настоящего изобретения ингибирование означает понижение активности металлофермента на от около 5% до около 25%, от около 25% до около 50%, от около 50% до около 75% или от около 75% до 100%. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения ингибирование означает понижение активности металлофермента на около 95-100%, например, понижение активности фермента на 95, 96, 97, 98, 99 или 100%. Такие понижения могут быть измерены с применением множества методик, которые известны специалистам в данной области техники. Конкретный анализ измерения индивидуальной активности описывается ниже.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению включают олефины, имеющие одну из двух геометрий: "Z" относится к геометрии, которая обозначается как "цис" (та же сторона) конфигурация, тогда как "E" относится к геометрии, которая обозначается как "транс" (противоположная сторона) конфигурация. В отношении номенклатуры хирального центра применяются термины "d" и "l" конфигурация, как определено согласно рекомендациям ИЮПАК. Термины диастереомер, рацемат, эпимер и энантиомер применяются в описании настоящего изобретения в их обычном контексте для описания стереохимии препаратов.

Как применяется в описании настоящего изобретения термин "алкил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной группе, содержащей от 1 до 12 атомов углерода. Термин "низший алкил" относится к C_1 - C_6 алкильной цепи. Примеры алкильных групп включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, трет-бутил и *n*-пентил. Алкильные группы могут быть при необходимости замещены одним или более заместителями.

Термин "галоалкил" относится к алкильному радикалу, который замещен одним или более гало заместителями. Примеры галоалкильных групп включают фторметилдифторметил, трифторметил, бромметил, хлорметил и 2,2,2-трифторэтил.

Термин "алкенил" относится к ненасыщенной углеводородной цепи, которая может быть неразветвленной цепью или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Алкенильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями.

Термин "арилалкенил" относится к ненасыщенной углеводородной цепи, которая может быть неразветвленной цепью или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, где один или более sp^2 гибридные атомы углерода

алкенильной составляющей присоединяются к арильной составляющей. Алкенильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями.

Термин "алкинил" относится к ненасыщенной углеводородной цепи, которая может быть неразветвленной цепью или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Алкинильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями.

Термин "арилалкинил" относится к ненасыщенной углеводородной цепи, которая может быть неразветвленной цепью или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь где один или более sp гибридные атомы углерода алкинильной составляющей присоединяются к арильной составляющей. Алкинильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями.

sp^2 или sp углероды алкенильной группы и алкинильной группы, соответственно, могут при необходимости быть точкой присоединения алкенильной или алкинильной групп.

Термин "алкокси" относится к -О-алкильному радикалу.

Как применяется в описании настоящего изобретения термин "галоген", "гал" или "гало" означает -F, -Cl, -Br или -I.

Термин "алкилтио" относится к -S- алкильному заместителю.

Термин "алкоксиалкил" относится к -алкил-О- алкильному заместителю.

Термин "галоалкокси" относится к -OR заместителю, где R полностью или частично замещен Cl, F, I, или Br или любой их комбинацией. Примеры галоалкокси групп включают трифторметокси и 2,2,2-трифторэтокси.

Термин "галоалкоксиалкил" относится к -алкил-О-алкилу', где алкил' замещен одним или более заместителями гало.

Термин "галоалкиламинокарбонил" относится к -C(O)-амино-алкилу, где алкил замещен одним или более заместителями гало.

Термин "галоалкилтио" относится к -S-алкилу, где алкил замещен одним или более заместителями гало. Примеры галоалкилтиогрупп включают трифторметилтио и 2,2,2-трифторэтилтио.

Термин "галоалкилкарбонил" относится к -C(O)-алкилу, который замещен одним или более заместителями гало. Примером галоалкилкарбонильной группы является трифторацетил.

Термин "циклоалкил" относится к углеводородной 3-8-членной моноциклической или 7-14-членной бициклической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере одно насыщенное кольцо или содержащей по меньшей мере одно неароматическое кольцо, где неароматическое кольцо может иметь некоторую степень ненасыщенности. Циклоалкильные группы могут быть необязательно замещенными одним или более заместителями. В одном варианте выполнения настоящего изобретения 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца циклоалкильной группы могут быть замещены заместителем. Характерные примеры циклоалкильной группы включают циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклобутил, циклогептил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил и т.п.

Термин "циклоалкокси" относится к -О-циклоалкильному заместителю.

Термин "циклоалкоксиалкил" относится к -алкил-О-циклоалкильному заместителю.

Термин "циклоалкилалкокси" относится к -О-алкил-циклоалкильному заместителю.

Термин "циклоалкиламинокарбонил" относится к -C(O)-NH-циклоалкильному заместителю.

Термин "арил" относится к углеводородной моноциклической, бициклической или трициклической ароматической кольцевой системе. Арильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями. В одном варианте выполнения настоящего изобретения 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов каждого кольца арильной группы могут быть замещены заместителем. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, антраценил, фторенил, инденил, азуленил и т.п.

Термин "арилокси" относится к -О-арильному заместителю. Термин "арилалкокси" относится к -О-алкил-арильному заместителю. Термин "арилалкилтио" относится к -S-алкил-арильному заместителю. Термин "арилтиоалкил" относится к -алкил-S-арильному заместителю.

Термин "арилалкиламинокарбонил" относится к -C(O)амино-алкил-арильному заместителю.

Термин "арилалкилсульфонил" относится к -S(O)₂-алкил-арильному заместителю. Термин "арилалкилсульфинил" относится к -S(O)-алкил-арильному заместителю. Термин "арилоксиалкил" относится к -алкил-О-арильному заместителю. Термин "алкиларил" относится к -арил-алкильному заместителю. Термин "арилалкил" относится к -алкил-арильному заместителю.

Термин "гетероарил" относится к ароматической 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе, имеющей 1-4 кольцевых гетероатомов в случае моноциклической, 1-6 гетероатомов в случае бициклической или 1-9 гетероатомов в случае трициклической, причем указанные гетероатомы выбираются из O, N или S, а оставшимися кольцевыми атомами являются атомы углерода (с соответствующим количеством атомов водорода, если иное не указано). Гетероарильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями. В одном варианте выполнения настоящего изобретения 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца гетероарильной группы могут быть замещены заместителем. Примеры гетероарильных групп включают пиридил,

фуранил, тиенил, пирролил, оксазолил, оксадиазолил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, хинолинил, пиразолил, изотиазолил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, изохинолинил, индазолил и т.п.

Термин "гетероарилокси" относится к -О-гетероарильному заместителю.

Термин "гетероарилалкокси" относится к -О-алкил-гетероарильному заместителю.

Термин "гетероарилоксиалкил" относится к -алкил-О-гетероарильному заместителю.

Термин "азотсодержащий гетероарил" относится к гетероарильной группе, имеющей 1-4 кольцевых гетероатомов азота в случае моноцикла, 1-6 кольцевых гетероатомов азота в случае бицикла, или 1-9 кольцевых гетероатомов азота в случае трицикла.

Термин "гетероциклоалкил" относится к неароматической 3-8-членной моноциклической, 7-12-членной бициклической или 10-14-членной трициклической кольцевой системе, содержащей 1-3 гетероатома в случае моноцикла, 1-6 гетероатома в случае бицикла или 1-9 гетероатомов в случае трицикла, причем указанные гетероатомы выбираются из O, N, S, B, P или Si, где неароматическая кольцевая система является полностью насыщенной. Гетероциклоалкильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями. В одном варианте выполнения настоящего изобретения 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца гетероциклоалкильной группы могут быть замещены заместителем. Примеры гетероциклоалкильных групп включают пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-диоксолан, тетрагидрофуранил, тетрагидроотиенил, тииренил, пиридин-2(1H)-он и т.п.

Термин "алкиламино" относится к аминозаместителю, который далее замещается одним или двумя алкильными группами. Термин "аминоалкил" относится к алкильному заместителю, который далее замещается одной или более аминогруппами. Термин "гидроксиалкил" или "гидроксиалалкил" относится к алкильному заместителю, который далее замещается одной или более гидроксильными группами. Алкильная или арильная часть алкиламино, аминоалкила, меркаптоалкила, гидроксиалкила, меркаптоалкокси, сульфониалкила, сульфониларила, алкилкарбонила и алкилкарбонилалкила может быть необязательно замещена одним или более заместителями.

Кислоты и основания, полезные в способах согласно настоящему изобретению, известны в данной области техники. Кислотными катализаторами являются любые известные кислотные соединения, которые могут быть неорганическими (например, соляная, серная, азотная кислоты, трихлорид алюминия) или органическими (например, камфорсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, трифлат иттербия) по своей природе. Кислоты полезны либо в каталитическом, либо в стехиометрическом количествах для содействия химическим реакциям. Основаниями являются любые основные химические соединения, которые могут быть неорганическими (например, бикарбонат натрия, гидроксид калия) или органическими (например, триэтиламин, пиридин) по своей природе. Основания полезны либо в каталитическом, либо в стехиометрическом количествах для содействия химическим реакциям.

Алкилирующие агенты представляют собой любой реагент, который способен эффективно алкилировать рассматриваемую функциональную группу (например, атом кислорода спирта, атом азота аминогруппы). Алкилирующие агенты известны в данной области техники, включая приведенные ссылочные источники, и включают алкилгалогениды (например, метил иодид, бензилбромид или хлорид), алкилсульфаты (например, метилсульфат) или другие комбинации алкильная группа-уходящая группа, известные в данной области техники. Уходящими группами являются любые стабильные группы, которые могут быть отделены от молекулы в ходе реакции (например, реакция элиминирования, реакция замещения) и известны в данной области техники, включая приведенные в описании настоящего изобретения ссылочные источники, и включают галогениды (например, I-, Cl-, Br-, F-), гидроксид, алкокси (например, -OMe, -O-t-Bu), ацилокси анионы (например, -OAc, -OC(O)CF₃), сульфонаты (например, мезил, тозил), ацетамиды (например, -NHCO₂Me), карбаматы (например, N(Me)C(O)Ot-Bu), фосфонаты (например, -OP(O)(OEt)₂), воду или спирты (протонсодержащие условия) и т.п.

В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения заместители при любой группе (как например, алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, гетероциклоалкил) могут находиться при любом атоме этой группы, где любая группа, которая может быть замещена (как например, алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, гетероциклоалкил) может быть необязательно замещена одним или более заместителями (которые могут быть одинаковыми или различными), причем каждый замещает атом водорода. Примеры подходящих заместителей включают, но без ограничения к этому, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероаралкил, арил, гетероарил, галоген, галоалкил, циано, нитро, алкокси, арилокси, гидроксил, гидроксилалкил, оксо (то есть, карбонил), карбоксил, формил, алкилкарбонил, алкилкарбонилалкил, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, арилоксикарбонил, гетероарилокси, гетероарилоксикарбонил, тио, меркапто, меркаптоалкил, арилсульфонил, амино, аминоалкил, диалкиламино, алкилкарбониламино, алкиламинокарбонил, алкоксикарбониламино, алкиламино, ариламино, диариламино, алкилкарбонил или ариламино-замещенный арил; арилалкиламино, арилалкиламинокарбонил, амидо, алкиламиносульфонил, ариламиносульфонил, диалкиламиносульфонил, алкилсульфониламино, арил-

сульфониламино, имино, карбамидо, карбамил, тиоуреидо, тиоцианато, сульфоамидо, сульфонилалкил, сульфониларил, меркаптоалкокси, N-гидроксиамидил или N'-арил, N"-гидроксиамидинил.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены способами органического синтеза, известными в данной области техники. Способы оптимизации условий реакции, если необходимо уменьшить конкурирующие побочные продукты, известны в данной области техники. При оптимизации реакции и масштабировании могут предпочтительно применяться оборудование для высокоскоростного параллельного синтеза и микрореакторы, контролируемые компьютером (например, Design и Optimization in Organic Synthesis, 2nd Edition, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004, 43: 406; и ссылки, приведенные там). Дополнительные реакционные схемы и протоколы могут быть определены специалистами в данной области техники, путем применения коммерчески доступного программного обеспечения для поиска структуры по базам данных, например, SciFinder® (CAS division of the American Chemical Society) и CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), или путем соответствующего поиска по ключевому слову с применением средства для поиска в интернете, такого как Google®, или баз данных, допускающих поиск по ключевому слову, как например база данных текстов патентного ведомства США.

Как может быть очевидно специалисту в данной области техники, способы синтеза соединений приведенных в настоящем изобретении формул будут очевидны специалистам в данной области техники, включая схемы и примеры, приведенные в настоящем изобретении. Кроме того, различные стадии синтеза могут осуществляться в альтернативной последовательности или порядке с получением целевых соединений. Кроме того, растворители, температуры, продолжительность реакций и т.д. приводятся в настоящем изобретении только в целях иллюстрации, и специалист в данной области техники легко определит, что изменение условий реакции может обеспечить целевые соединения согласно настоящему изобретению.

Соединения согласно настоящему изобретению могут также содержать связи (например, углерод-углеродные связи), где вращение связи ограничено около этой конкретной связи, например, ограничение в результате присутствия кольца или двойной связи. Соответственно, все цис/транс и E/Z изомеры определенным образом включены в объем настоящего изобретения. Соединения согласно настоящему изобретению могут также быть представлены во множественных таутомерных формах, в таком случае настоящее изобретение определенным образом охватывает все таутомерные формы соединений, описанных в настоящем изобретении, даже если только одна таутомерная форма может быть представлена. Все такие изомерные формы таких соединений согласно настоящему изобретению определенным образом включены в объем настоящего изобретения. Все кристаллические формы и полиморфы соединений, описанных в описании настоящего изобретения, определенным образом включены в объем настоящего изобретения. Также вариантами выполнения настоящего изобретения являются экстракты и фракции, содержащие соединения по настоящему изобретению. Термин "изомеры", как подразумевается, включает диастереоизомеры, энантиомеры, региоизомеры, структурные изомеры, ротационные изомеры, таутомеры и т.п. Для соединений, которые содержат один или более стереогенных центров, например, хиральных соединений, способы согласно настоящему изобретению могут выполняться с энантиомерно обогащенным соединением, рацематом или смесью диастереомеров.

Предпочтительные энантиомерно обогащенные соединения имеют энантиомерный избыток 50% или более, более предпочтительно соединение имеет энантиомерный избыток 60, 70, 80, 90, 95, 98 или 99% или более. В предпочтительных вариантах выполнения настоящего изобретения только один энантиомер или диастереомер хирального соединения согласно настоящему изобретению вводится в клетки или субъекту.

Способы лечения.

Одним объектом настоящего изобретения является способ лечения субъекта, страдающего от нарушения или заболевания, или подверженного ему, содержащий введение субъекту эффективного количества соединения любой из приведенных в настоящем изобретении формул или его фармацевтической композиции.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения субъекта, страдающего от заболевания или нарушения, или подверженного ему, где субъект идентифицирован как нуждающийся в лечении металлофермент-опосредованного нарушения или заболевания, содержащий введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любой из приведенных в настоящем изобретении формул или его фармацевтической композиции, так что указанный субъект лечится от указанного нарушения.

Другим объектом настоящего изобретения является способ модуляции активности металлофермента в клетке субъекта, содержащий контакт субъекта с соединением любой приведенной в описании настоящего изобретения формулы, в количестве и при условиях, достаточных для модуляции активности металлофермента.

В одном варианте выполнения настоящего изобретения модуляцией является ингибирование.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения субъекта, страдающего от ме-

таллофермент-опосредованного заболевания или нарушения, или подверженного ему, содержащий введение указанному субъекту эффективного количества соединения любой приведенной в описании настоящего изобретения формулы или его фармацевтической композиции.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения субъекта, страдающего от металлофермент-опосредованного заболевания или нарушения, или подверженного ему, где субъект идентифицирован как нуждающийся в лечении металлофермент-опосредованного нарушения или заболевания, содержащий введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любой приведенной в описании настоящего изобретения формулы или его фармацевтической композиции, так что указанный субъект лечится от указанного нарушения.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения субъекта, страдающего от заболевания или нарушения, связанного с нарушением механизма передачи сигналов hedgehog, или подверженного ему, где субъект идентифицирован как нуждающийся в лечении нарушения или заболевания, связанного с нарушением механизма передачи сигналов hedgehog, содержащий введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любой приведенной в описании настоящего изобретения формулы или его фармацевтической композиции, так что указанный субъект лечится от указанного нарушения.

В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает способы лечения заболевания, нарушения или их симптомов, где нарушением является рак, сердечно-сосудистое заболевание, воспалительное заболевание или инфекционное заболевание. В других вариантах выполнения настоящего изобретения заболеванием, нарушением или их симптомами является нарушение обмена веществ, офтальмологическое заболевание, заболевание центральной нервной системы (ЦНС), урологическое заболевание или желудочно-кишечное заболевание. В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения заболеванием является рак головного мозга (например, медуллобластома, глиома), рак легкого, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, гематологическая злокачественная опухоль (например, лейкемия (например, острая миелоидная лейкемия (AML), хроническая миелоидная лейкемия (CML), острый лимфолейкоз (ALL), хронический лимфолейкоз (CLL))), рак кожи (например, базально-клеточная карцинома), воспалительная болезнь кишечника, псориаз, системная грибковая инфекция, грибковая инфекция кожной структуры, грибковая инфекция слизистой оболочки, или онихомикоз.

В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения субъектом является млекопитающее, предпочтительно примат или человек.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает способ, как описано выше, в котором эффективное количество соединения любой приведенной в описании настоящего изобретения формулы представляет собой эффективное количество как описано выше.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает способ, как описано выше, в котором соединение любой приведенной в описании настоящего изобретения формулы вводится внутривенно, внутримышечно, подкожно, интрацеребровентрикулярно, перорально или местно.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение любой из приведенных в настоящем изобретении формул, где соединение идентифицируется как имеющее диапазон активности против целевого организма (например, минимальная подавляющая концентрация (MIC) для *S. albicans* <1.0 мкг/мл и для *A. fumigatus* MIC ≤ 64 мкг/мл).

В других вариантах выполнения настоящего изобретения, настоящее изобретение обеспечивает способ, как описано выше, в котором соединение любой приведенной в описании настоящего изобретения формулы вводится само по себе или в комбинации с одним или более другими терапевтическими средствами. В другом варианте выполнения настоящего изобретения дополнительным терапевтическим средством является противораковое средство, противогрибковое средство, сердечно-сосудистое средство, противовоспалительное средство, химиотерапевтическое средство, антиангиогенное средство, цитотоксическое средство, антипролиферативное средство, средство для лечения нарушения обмена веществ, средство для лечения офтальмологических заболеваний, средство для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), средство для лечения урологических заболеваний или средство для лечения желудочно-кишечных заболеваний.

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения, как описано в настоящем изобретении (например, соединения любой из формул, приведенных в настоящем изобретении), для получения лекарственного средства для применения при лечении металлофермент-опосредованного заболевания или нарушения. Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения, как описано в настоящем изобретении (например, соединения любой из формул, приведенных в настоящем изобретении), при лечении металлофермент-опосредованного заболевания или нарушения. Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения, как описано в настоящем изобретении (например, соединения любой из формул, приведенных в настоящем изобретении), для получения противогрибковой композиции для применения при лечении или профилактике металлофермент-опосредованного заболевания или нарушения в области сельского хозяйства или аграрного хозяйства.

Фармацевтические композиции.

В одном варианте выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение любой приведенной в описании настоящего изобретения формулы и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, дополнительно содержащую дополнительное терапевтическое средство. В другом варианте выполнения настоящего изобретения дополнительным терапевтическим средством является противораковое средство, противогрибковое средство, сердечно-сосудистое средство, противовоспалительное средство, химиотерапевтическое средство, антиангиогенное средство, цитотоксическое средство, антипролиферативное средство, средство для лечения нарушения обмена веществ, средство для лечения офтальмологических заболеваний, средство для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), средство для лечения урологических заболеваний или средство для лечения желудочно-кишечных заболеваний.

Одним объектом настоящего изобретения является набор, содержащий эффективное количество соединения любой приведенной в описании настоящего изобретения формулы, в стандартной лекарственной форме, вместе с инструкциями по введению соединения субъекту, страдающему от металлоферментопосредованного заболевания или нарушения, или подверженного ему, включая рак, солидную опухоль, сердечно-сосудистое заболевание, воспалительное заболевание, инфекционное заболевание. В других вариантах выполнения настоящего изобретения заболеванием, нарушением или их симптомами является нарушение обмена веществ, офтальмологическое заболевание, заболевание центральной нервной системы (ЦНС), урологическое заболевание или желудочно-кишечное заболевание.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" или "фармацевтически приемлемый носитель", согласно его значению, включает соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруживаемых в соединениях, описанных в описании настоящего изобретения. Если соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, основно-аддитивные соли могут быть получены путем контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желательного основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей основного добавления включают соль натрия, калия, кальция, аммония, органическую аминосоль или соль магния, или подобную соль. Если соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, кислотнo-аддитивные соли могут быть получены путем контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желательной кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей кислотного добавления включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная кислота, бромисто-водородная кислота, азотная кислота, угольная кислота, моногидрокарбонoвая кислота, фосфорная кислота, моногидрофосфорная кислота, дигидрофосфорная кислота, серная кислота, моногидросерная кислота, иодистоводородная кислота или фосфорная кислота, и т.п., а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, как например уксусная кислота, пропионовая кислота, изомасляная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, бензойная кислота, янтарная кислота, пробковая кислота, фумаровая кислота, молочная кислота, миндальная кислота, фталевая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толилсульфоновая кислота, лимонная кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота и т.п. Сюда также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т.п., и соли органических кислот, как например глюкуроновой или галактуроновой кислоты, и т.п. (см., например, Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977)). Определенные специфические соединения согласно настоящему изобретению содержат как основную, так и кислотную функциональные группы, что позволяет соединениям превращаться либо в соли основного добавления, либо в соли кислотного добавления. Другие фармацевтически приемлемые носители, известные специалистам в данной области техники, подходят согласно настоящему изобретению.

Нейтральные формы соединений могут регенерироваться контактированием соли с основанием или кислотой и выделением исходного соединения удобным образом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но что касается целей настоящего изобретения, то в остальном соли эквивалентны исходной форме соединений согласно настоящему изобретению.

Помимо солевых форм, настоящее изобретение предоставляет соединения, которые являются пролекарственной формой. Пролекарства активных соединений, описанных в настоящем изобретении, являются неактивными соединениями, которые легко подвергаются химическим превращениям в физиологических условиях с получением активных соединений согласно настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут подвергаться превращению в активные соединения согласно настоящему изобретению химическими или биохимическими методами *ex vivo*. Например, пролекарства могут подвергаться медленному превращению в активные соединения согласно настоящему изобретению при размещении их в резервуаре трансдермальной заплаты с подходящим ферментом или химическим реагентом.

Определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать как в несольва-

тированных формах, так и в сольватированных формах, включая гидратные формы. Как правило, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам, и подразумевается, что они включены в объем настоящего изобретения. Некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут существовать во множестве кристаллических или аморфных форм. Обычно все физические формы эквивалентны для областей применения, предусмотренных настоящим изобретением, и подразумевается, что они включены в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В варианте выполнения настоящего изобретения соединение вводится субъекту с применением фармацевтически приемлемого состава, например фармацевтически приемлемого состава, который обеспечивает пролонгированную доставку соединения субъекту в течение по меньшей мере 12, 24, 36, 48 ч, одной недели, двух, трех или четырех недель после введения субъекту фармацевтически приемлемого состава.

Точные уровни доз и временной порядок введения активных ингредиентов в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению может варьироваться таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения желательного терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без возникновения токсичных эффектов (или неприемлемых токсичных эффектов) в организме пациента.

При применении по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению вводится в фармацевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в этом, в фармацевтическом носителе, путем внутривенной, внутримышечной, подкожной или интрацеребровентрикулярной инъекции, или путем перорального введения, или путем местного введения. В соответствии с настоящим изобретением соединение согласно настоящему изобретению может вводиться само по себе или в комбинации со вторым отличным терапевтическим средством. Выражение "в комбинации с" означает совместное введение, по существу одновременное введение или последовательное введение. В одном варианте выполнения настоящего изобретения соединение согласно настоящему изобретению вводится пронзительно. Соединение согласно настоящему изобретению может, таким образом, вводиться в течение короткого курса лечения, такого как от около 1 дня до около 1 недели. В другом варианте выполнения настоящего изобретения соединение согласно настоящему изобретению может вводиться в течение более длительного периода лечения для улучшения хронических нарушений, такого как, например, в течение от около одной недели до нескольких месяцев, в зависимости от состояния, которое подлежит лечению.

Термин "фармацевтически эффективное количество", как применяется в описании настоящего изобретения, означает количество соединения согласно изобретению, достаточно высокого для существенной положительной модификации состояния, которое подлежит лечению, но достаточно низкого, чтобы избежать серьезных побочных эффектов (при целесообразном соотношении благоприятный эффект/риск), по результатам тщательной медицинской клинической оценки. Фармацевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению будет варьироваться в зависимости от конкретной цели, которая должна быть достигнута, возраста и физического состояния пациента, подлежащего лечению, серьезности излечиваемого заболевания, продолжительности лечения, природы сопутствующей терапии и конкретного применяемого соединения. Например, терапевтически эффективное количество, вводимое ребенку или новорожденному, будет пропорционально уменьшено в соответствии с тщательной медицинской клинической оценки. Эффективным количеством соединения согласно настоящему изобретению будет, таким образом, минимальное количество, которое будет обеспечивать желательный эффект.

Несомненным преимуществом настоящего изобретения при практическом осуществлении является то, что соединение может вводиться обычным образом, например с помощью таких путей введения как внутривенный, внутримышечный, подкожный, пероральный или интрацеребровентрикулярная инъекция, или путем местного введения, например, в виде кремов или гелей. В зависимости от маршрута пути, активные ингредиенты, которые содержат соединение согласно настоящему изобретению, могут требовать покрытия материалом, для защиты соединения от действия ферментов, кислот и других естественных условий, которые могут инактивировать соединение. Для того чтобы ввести соединение согласно изобретению путем введения, отличного от парентерального, соединение может быть покрыто материалом для предотвращения инактивации или вводиться вместе с ним.

Соединение может вводиться парентерально или интраперитонеально. Дисперсии могут также быть получены, например, в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, или в маслах.

Некоторыми примерами веществ, которые могут служить в качестве фармацевтических носителей, являются сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и её производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетаты целлюлозы; порошкообразная трагакантовая камедь; солод; желатин; тальк; стеариновые кислоты; стеарат магния; сульфат кальция; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и какао-масло; полиолы, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; агар; альгиновые кислоты; апироген-

ная вода; изотонический солевой раствор; и раствор фосфатного буфера; порошок из сухого молока; а также другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических композициях, такие как витамин С, эстроген и эхинацея, например. Также могут присутствовать смачивающие средства и смазывающие средства, такие как лаурилсульфат натрия, а также окрашивающие агенты, ароматизирующие вещества, лубриканты, эксципиенты, таблетирующие агенты, стабилизаторы, антиоксиданты и консерванты. Солюбилизирующие агенты, включая, например, кремофор и бета-циклодекстрины, также могут применяться в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению.

Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения согласно раскрываемому объекту изобретения (или их пролекарства) могут быть получены посредством обычных процессов смешивания, растворения, грануляции, растирания в порошок с получением драже, эмульгирования, инкапсуляции, включения или лиофилизации. Композиции могут быть получены обычным образом, с применением одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей, эксципиентов или вспомогательных веществ, которые способствуют превращению активных соединений в препараты, которые могут применяться фармацевтическим путем.

Фармацевтические композиции, согласно раскрываемому объекту изобретения, могут иметь форму, подходящую практически для любого пути введения, включая, например, местное введение, окулярное введение, пероральное введение, буккальное введение, системное введение, назальное введение, инъекцию, трансдермальное введение, ректальное введение, вагинальное введение и т.п., или форму, подходящую для введения путем ингаляции или вдывания.

Для местного введения активное соединение (активные соединения) или пролекарство(а) могут быть получены в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и тому подобного.

Системные составы включают составы, разработанные для введения путем инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или интраперитонеальной инъекции, а также составы, разработанные для трансдермального, трансмукозального, перорального или пульмонального введения.

Применяемые инъекционные препараты включают стерильные суспензии, растворы или эмульсии активного соединения (активных соединений) в водной или масляной среде. Композиции могут также содержать вспомогательные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Составы для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме (например, в ампулах или в контейнерах, содержащих множество доз) и могут содержать добавленные консерванты.

Альтернативным образом, инъекционный состав может быть получен в форме порошка для восстановления подходящей средой, включая, но без ограничения к этому, стерильную апиrogenную воду, буфер, раствор декстрозы и т.п., перед применением. С этой целью активное соединение (активные соединения) может быть высушено (могут быть высушены) любым известным в данной области техники методом, таким как лиофилизация, и восстановлены перед применением.

Для трансмукозального введения в составе применяются пенетранты, подходящие для барьера, через который необходимо проникнуть. Такие пенетранты известны в данной области техники.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут иметь форму, например, лепешек, таблеток или капсул, полученных обычными средствами с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как связывающие агенты (например, предварительно желатинизированный крахмал маиса, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); дезинтегрирующие средства (например, картофельный крахмал или натрия крахмал гликолят); или смачивающие агенты (например, натрия лаурилсульфат). Таблетки могут быть покрыты способами, известными в данной области техники, например, сахарами или энтеросолюбильными покрытиями.

Жидкие препараты для перорального введения могут иметь форму, например, эликсиров, растворов, сиропов или суспензий, или они могут присутствовать в виде сухого продукта для разведения водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие препараты могут быть получены с помощью обычных средств с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие агенты (например, лецитин или акация); неводными средами (например, миндальное масло, масляные сложные эфиры, этиловый спирт или фракционированные растительные масла); и консерванты (например, метил или пропил п-гидроксибензоаты или сорбиновая кислота). Препараты также могут содержать буферные соли, консерванты, ароматизирующие вещества, окрашивающие и подслащающие агенты, при необходимости.

Препараты для перорального введения могут быть подходящим образом получены с обеспечением контролируемого высвобождения активного соединения или пролекарства, как хорошо известно.

Для буккального введения композиции могут иметь форму таблеток или лепешек, полученных обычным образом.

Для ректального и вагинального путей введения активное соединение(ия) могут быть приготовлены

в виде растворов (для удерживающих клизм), суппозиториях или мазей, содержащих традиционные основы суппозитория, такие как какао-масло или другие глицериды.

Для назального введения или введения путем ингаляции или вдувания активное соединение (активные соединения) или пролекарство(а) могут, как правило, доставляться в форме аэрозольного спрея из контейнера, находящегося под давлением, или распылителя, с применением подходящего газавытеснителя, как например, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, фторуглероды, диоксид углерода или другого подходящего газа. В случае сжатого аэрозоля, единица дозы может быть определена с помощью обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи для применения в ингаляторах или вдувателях (например, капсулы и картриджи, состоящие из желатина) могут быть получены с содержанием порошкообразной смеси соединения и подходящей порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал.

Конкретный пример состава в виде водной суспензии, подходящего для назального введения с применением доступных для приобретения коммерческим путем устройств для распыления в нос, включает следующие ингредиенты: активное соединение или пролекарство (0.5-20 мг/мл); бензалкония хлорид (0.1-0.2 мг/мл); полисорбат 80 (TWEEN® 80; 0.5-5 мг/мл); натрий-карбоксиметилцеллюлозу или микрокристаллическая целлюлозу (1-15 мг/мл); фенилэтанол (1-4 мг/мл); и декстрозу (20-50 мг/мл). Значение pH конечной суспензии может быть доведено до интервала от около 5 до 7, причем pH около 5.5 является типичным.

Для окулярного введения активное(ые) соединение(ия) или пролекарство(а) получают в виде раствора, эмульсии, суспензии или тому подобного, подходящих для введения в глаза. В данной области техники известно многообразие сред, подходящих для введения соединений в глаза. Конкретные неограничивающие примеры приводятся в патенте США № 6261547; патенте США № 6197934; патенте США № 6056950; патенте США № 5800807; патенте США № 5776445; патенте США № 5698219; патенте США № 5521222; патенте США № 5403841; патенте США № 5077033; патенте США № 4882150; и патенте США № 4738851, каждый из которых включен в настоящий документ в полном объеме путем ссылки.

Для пролонгированной доставки активное(ые) соединение(ия) или пролекарство(а) могут быть получены в виде препарата-депо для введения путем имплантации или внутримышечной инъекции. Активный ингредиент может входить в состав вместе с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, как эмульсия в приемлемом масле) или ион-обменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли. Альтернативным образом, могут применяться трансдермальные системы доставки получают в виде трансдермального диска или пластыря, который медленно высвобождает активное(ые) соединение(ия) для подкожной абсорбции. С этой целью могут применяться усилители проникновения для облегчения трансдермального проникновения активного(ых) соединения(ий). Подходящие трансдермальные пластыри описываются, например, в патентах США № 5407713; 5352456; 5332213; 5336168; 5290561; 5254346; 5164189; 5163899; 5088977; 5087240; 5008110 и 4921475, каждый из которых включен в настоящий документ в полном объеме путем ссылки.

Альтернативным образом, могут применяться другие фармацевтические системы доставки. Липосомы и эмульсии являются хорошо известными примерами носителей для доставки, которые могут применяться для доставки активного(ых) соединения(ий) или пролекарства (пролекарств). Также могут применяться определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO).

Если желательно, фармацевтические композиции могут присутствовать в виде набора или раздаточного устройства, которые могут содержать одну или более стандартных лекарственных форм, содержащих активное соединение (активные соединения). Набор может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, как например блистерная упаковка. Набор или блистерная упаковка могут сопровождаться инструкциями по применению.

Активное соединение (активные соединения) или пролекарство(а) согласно раскрываемому объекту изобретения или их композиции, как правило, будут применяться в количестве, эффективном для достижения желательного результата, например, в количестве, эффективном для лечения или профилактики конкретного заболевания, подлежащего лечению. Соединение(ия) может (могут) вводиться терапевтически для достижения терапевтической пользы или профилактически для достижения профилактической пользы. Под терапевтической пользой понимается ликвидация или уменьшение рассматриваемого нарушения, подлежащего лечению, и/или ликвидация или уменьшение одного или более симптомов, связанных с рассматриваемым нарушением, так что улучшается самочувствие или состояние пациента, несмотря на то, что пациент может все еще страдать от рассматриваемого нарушения. Например, введение соединения пациенту, страдающему от аллергии, обеспечивает терапевтическую пользу, но только если рассматриваемая аллергическая реакция исключается или уменьшается, а также если у пациента наблюдается уменьшение серьезности или продолжительности симптомов, связанных с аллергией, после воздействия аллергена. Другой пример, терапевтическая польза в контексте астмы включает улучшение дыхания после начала приступа астмы, или уменьшение частоты или серьезности астматических приступов. Терапевтическая польза также включает прекращение или замедление развития заболевания, независимо

от того происходит ли улучшение.

В отношении профилактического введения необходимо отметить, что соединение может вводиться пациент в случае риска развития одного из ранее описанных заболеваний. Пациент, в случае риска развития заболевания, может быть пациентом, обладающим характеристиками, приводящими к помещению пациента в обозначенную группу риска, как определено соответствующим профессионалом в области медицины или группой. Пациентом с риском также может быть пациент, которые обычно или регулярно находится в среде, где происходит развитие рассматриваемого заболевания, которое можно лечить путем введения ингибитора металлоферментов согласно настоящему изобретению. Другими словами, пациентом с риском является пациент, который обычно или регулярно подвергается воздействию условий, вызывающий болезнь или расстройство, или может быть подвержен в высокой степени в течение ограниченного периода времени. Альтернативным образом, профилактическое введение может применяться, чтобы избежать возникновения у пациентов симптомов, позволяющих диагностировать рассматриваемое заболевание.

Количество вводимого соединения будет зависеть от множества факторов, включая, например, конкретное показание, подлежащее лечению, путь введения желательна ли достичь профилактики либо лечения, серьезность показания, подлежащего лечению, и возраст и вес пациента, биодоступность конкретного активного соединения и т.п. Определение эффективной дозы находится в компетенции специалиста в данной области техники.

Эффективные дозы могут быть оценены первоначально на основе анализов *in vitro*. Например, начальная доза для применения на животных может быть получена для достижения концентрации активного соединения в циркулирующей крови или сыворотке, которая равно или больше IC50 конкретного соединения, как измерено в анализе *in vitro*, как например *in vitro* грибковая MIC или MFC и других *in vitro* анализах, описанных в разделе Примеры. Расчет доз для достижения таких концентраций в циркулирующей крови или сыворотке учитывает биодоступность конкретного соединения, что входит в компетенцию специалиста в данной области техники. Для руководства см. Fingl & Woodbury, "General Principles", In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, p. 1-46, latest edition, Pergamon Press, и ссылки, приведенные там, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Первоначальные дозы также могут быть оценены на основании *in vivo* данных, как например животные модели. Животные модели, полезные для тестирования эффективности соединений для лечения или профилактики различных заболеваний, описанных выше, хорошо известны в данной области техники.

Количества доз будут, как правило, находится в интервале от около 0.0001, или 0.001, или 0.01 до около 100 мг/кг/день, но могут быть выше или ниже, в зависимости от, среди других факторов, активности соединения, его биодоступности, пути введения и различных факторов, обсуждаемых выше. Количество доз и интервал введения может регулироваться индивидуально для обеспечения уровней в плазме соединения(ий), которые достаточны для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. В случаях локального введения или селективного поглощения, как например локальное местное введение, эффективная локальная концентрация активного соединения (активных соединений) не может быть связана с концентрацией в плазме. Специалисты в данной области техники смогут оптимизировать эффективные локальные дозы без дополнительных экспериментов.

Соединение (соединения) может (могут) вводиться один раз в день, немного или несколько раз в день, или даже множество раз в день, в зависимости от, среди прочего, показания, подлежащего лечению, и предписания лечащего врача.

Предпочтительно соединение(ия) будет (будут) обеспечивать терапевтическую или профилактическую пользу, не вызывая существенной токсичности. Токсичность соединения(ий) может быть определена с применением стандартных фармацевтических методик. Отношение доз между токсическим и терапевтическим (или профилактическим) эффектами представляет собой терапевтический индекс. Предпочтительным (предпочтительными) является (являются) соединение (соединения), которое (которые) проявляет (проявляют) высокий терапевтический индекс.

Перечисление списка химических групп в любом определении переменной в описании настоящего изобретения включает определения этой переменной как любой одиночной группы или комбинации перечисленных групп. Приведение варианта выполнения изобретения для переменной, указанной в настоящем изобретении, включает этот вариант в виде любого одиночного варианта выполнения или в комбинации с любыми другими вариантами выполнения или их частями. Приведение варианта выполнения изобретения в настоящем изобретении включает этот вариант в виде любого одиночного варианта выполнения или в комбинации с любыми другими вариантами выполнения или их частями.

Сельскохозяйственные применения.

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут применяться в способах модуляции активности металлофермента в микроорганизме на растении, содержащих контакт соединения по настоящему изобретению с растением (например, семенами, саженцем, травой, водорослями, зерном). Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут применяться для лечения растения,

поля или другой сельскохозяйственной области (как например, гербициды, пестициды, регуляторы роста и т.д.) путем введения соединения или композиции (например, контакта, нанесения, распыления, пульверизации, напыления и т.д.) на субъект растение, поле или другую сельскохозяйственную область. Введение может осуществляться либо до, либо после выхода на поверхность. Введение может осуществляться либо в режиме лечения, либо в режиме профилактики.

Одним объектом настоящего изобретения является способ лечения или профилактики грибкового заболевания или нарушения в или на растении, включающий контакт соединения любой формулы, приведенной в описании настоящего изобретения, с растением. Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения или профилактики грибкового в или на растении, включающий контакт соединения любой формулы, приведенной в описании настоящего изобретения, с растением. Другим объектом настоящего изобретения является способ ингибирования микроорганизмов в или на растении, включающий контакт соединения любой формулы, приведенной в описании настоящего изобретения, с растением.

Композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, могут применяться, например, в форме напрямую распыляемых водных растворов, порошков, суспензий, а также высоко концентрированных водных, масляных или других суспензий или дисперсий, эмульсий, масляных дисперсий, паст, пыли, веществ для распространения или гранул, посредством опрыскивания, распыления, обсыпания, распространения или обливания.

Водные формы применения могут быть получены из эмульсионных концентратов, суспензий, паст, смачиваемых порошков или диспергируемых в воде гранул посредством добавления воды. Для получения эмульсий, паст или масляных дисперсий, вещества, сами по себе или растворенные в масле или растворителе, могут быть гомогенизированы в воде посредством смачивающего агента, загустителя, диспергирующего вещества или эмульгирующего вещества. Однако также возможно получить концентраты, состоящие из активного вещества, смачивающего агента, загустителя, диспергирующего вещества или эмульгирующего вещества, и, при необходимости, растворителя или масла, и эти концентраты подходят для разбавления водой.

Гранулы, например, покрытые гранулы, пропитанные гранулы и гомогенные гранулы, могут быть получены путем связывания активных ингредиентов (например, соединений согласно настоящему изобретению) с твердыми носителями. Твердыми носителями являются минеральные глины, такие как кремнезём, силикагели, силикаты, тальк, каолин, известняк, известь, мел, железистая известковая глина, лесс, глина, доломит, диатомовая земля, сульфат кальция, сульфат магния, оксид магния, абразивный синтетический материал, удобрения, такие как сульфат аммония, фосфат аммония, нитрат аммония, мочевины, и продукты растительного происхождения, такие как мука из злаков, мука из древесной коры, древесная мука и мука из скорлупы ореха, целлюлозные порошки или другие твердые носители.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде обычных таблеток, капсул, твердых веществ, жидкостей, эмульсий, суспензий, масел, тонкоизмельченных гранул или порошков, которые подходят для введения в растения, поля или другие сельскохозяйственные области. В предпочтительных вариантах выполнения настоящего изобретения, препарат включает от 1 до 95% (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 25, 75, 80, 90, 95%) соединения согласно настоящему изобретению в носителе или разбавителе. Композиции, описанные в настоящем изобретении, включают соединения приведенных здесь формул, а также дополнительные сельскохозяйственные средства, если присутствуют, в количествах, эффективных для контроля (например, модуляции, ингибирования) металлофермент-опосредованного сельскохозяйственного заболевания или нарушения.

В одном подходе, соединения согласно настоящему изобретения предоставляются в инкапсулированной форме (жидкость или порошок). Конкретные материалы, подходящие для применения в материалах капсул, включают, но без ограничения к этому, пористые твердые частицы или субстраты, такие как диоксид кремния, перлит, тальк, глина, пирофиллит, диатомовая земля, желатин и гели, полимеры (например, полимочевина, полиуретан, полиамид, сложный полиэфир и т.д.), полимерные частицы или целлюлозы. Они включают, например, полые волокна, полые трубы или трубки, которые высвобождают соединение, определенное в настоящем изобретении, через стенки, капиллярную трубку, которая высвобождает соединение через отверстие в трубке, полимерные блоки различных форм, например, полосы, блоки, таблетки, диски, которые высвобождают соединение из полимерного матрикса, мембранные системы, которые содержат соединение внутри непроницаемого контейнера и высвобождают его через измеренную проницаемую мембрану, и комбинации вышеуказанного. Примерами таких дозирующих композиций являются полимерные слоистые материалы, гранулы поливинилхлорида и микрокапилляры.

Способы инкапсуляции, как правило, классифицируются как химические или механические. Примеры химических способов инкапсуляции включают, но без ограничения к этому, сложную коацервацию, несовместимость полимер-полимер, полимеризацию на границе фаз в жидкой среде, *in situ* полимеризацию, сушку в жидкой фазе, термальное и ионное гелеобразование в жидкой среде, десольвацию в жидкой среде, химические способы на основе крахмала, включение в циклодекстрины и образование липосом. Примеры механических способов инкапсуляции включают, но без ограничения к этому, распылительную сушку, охлаждение распылением, псевдооживленный слой, электростатическое осаждение,

центробежную экструзию, вращающийся диск или ротационное суспензионное разделение, инкапсуляцию кольцевой струей, полимеризацию на границе раздела фаз жидкость-газ или твердое вещество-газ, выпаривание растворителя, экструзия под давлением или распыление в ванну для экстракции растворителем.

Микрокапсулы также подходят для пролонгированного высвобождения активного соединения согласно настоящему изобретению. Микрокапсулы представляют собой маленькие частицы, которые содержат материал ядра или активный ингредиент, окруженный покрытием или оболочкой. Размер микрокапсул, как правило, варьируется от 1 до 1000 мкм, причем капсулы, которые меньше чем 1 мкм, классифицируются как нанокapsулы, и капсулы, которые больше чем 1000 мкм, классифицируются как макрокапсулы. Полезная загрузка ядра, как правило, варьируется от 0.1 до 98 мас.%. Микрокапсулы могут иметь множество структур (непрерывную ядро/оболочка, многоядерную или монолитную) и иметь неправильные формы или геометрические формы.

В другом подходе соединения согласно настоящему изобретению предоставляются в системе доставки на основе масла. Масляные высвобождающие субстраты включают растительные и/или минеральные масла. В одном варианте выполнения настоящего изобретения субстрат также содержит поверхностно-активное средство, которое делает композицию легко диспергируемой в воде; такие средства включают смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, диспергирующие агенты и т.п.

Соединения согласно настоящему изобретению могут предоставляться в виде эмульсий. Эмульсионные составы могут представлять собой эмульсии вода-в-масле (в/м) или эмульсии масло-в-воде (м/в). Размер капли может варьироваться от нанометрового масштаба (коллоидная дисперсия) до нескольких сотен микрометров. Разнообразие поверхностно-активных веществ и загустителей, как правило, включается в состав для модификации размера капель, стабилизации эмульсии и модификации высвобождения.

Альтернативным образом, соединения согласно настоящему изобретению могут также быть представлены в виде твердой таблетки и содержать (и предпочтительно состоять по существу из) масло, белок/углеводный материал (предпочтительно на растительной основе), подсластитель и активный ингредиент, полезный для профилактики или лечения металлофермент-опосредованного сельскохозяйственного заболевания или нарушения. В одном варианте выполнения настоящее изобретение обеспечивает твердую таблетку и содержит (и предпочтительно состоять по существу из) масло, белок/углеводный материал (предпочтительно на растительной основе), подсластитель и активный ингредиент (например, соединение согласно настоящему изобретению или его комбинации, или производные) полезный для профилактики или лечения металлофермент-опосредованного сельскохозяйственного заболевания или нарушения. Таблетки, как правило, содержат около 4-40 мас.% (например, 5, 10, 20, 30, 40%) масла (например, растительное масло, такое как кукурузное, подсолнечное, арахисовое, оливковое, виноградное, тунговое, репное, соевое, хлопковое, ореховое, пальмовое, касторовое масло, масло земляного миндаля, фундуковое масло, масло авокадо, кунжутное масло, масло *croton tiglium*, какао-масло, льняное масло, масло семян рапса и масло канола и их гидрогенизированные производные; полученные из нефти масла (например, парафины и вазелин)), и других несмешиваемых с водой углеводов (например, парафины). Таблетки, кроме того, содержат от около 5-40% (например, 5, 10, 20, 30, 40%) по массе белок/углеводного материала на растительной основе. Материал содержит как углеводную часть (например, полученную из зерновых злаков, как например, пшеница, рожь, ячмень, овес, кукуруза, рис, просо, сорго, птичий корм, гречиха, люцерна, маис, кукурузная мука, мука из сои, микропорошок из зерна, отруби, пшеничные отруби, кукурузная мука из кукурузной клейковины, тонко измельченные водоросли, сушеные дрожжи, бобы, рис), так и белковую часть.

При необходимости различные эксципиенты и связующие вещества могут применяться, чтобы способствовать доставке активного ингредиента или для придания таблетке подходящей структуры. Предпочтительные эксципиенты и связующие вещества включают безводную лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и их смеси.

Настоящее изобретение обеспечивает набор для лечения или профилактики сельскохозяйственных или растительных заболеваний или нарушений. В одном варианте выполнения настоящего изобретения, набор включает композицию, содержащую эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению в форме, подходящей для доставки в сайт растения. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения, набор содержит контейнер, который содержит соединение любой из приведенных в настоящем изобретении формул; такими контейнерами могут быть боксы, ампулы, флаконы, пузырьки, тюбики, пакетики, мешочки, блистерные упаковки или другие подходящие контейнеры, известные в данной области техники. Такие контейнеры могут быть изготовлены из пластмассы, стекла, ламинированной бумаги, металлической фольги или других материалов, подходящих для хранения соединений.

Если желательно, соединение(ия) согласно настоящему изобретению предоставляется вместе с инструкциями по введению его в растение, поле или другую сельскохозяйственную область. Инструкции будут, как правило, включать информацию о применении композиции для лечения или профилактики металлофермент-опосредованного сельскохозяйственного заболевания или нарушения. В других вариан-

тах выполнения настоящего изобретения, инструкции включают по меньшей мере одно из следующего: описание соединения; схему применения введение для лечения или профилактики металлофермент-опосредованного сельскохозяйственного заболевания или нарушения; меры предосторожности; предупреждения; описание научных исследований; и/или ссылки. Инструкции могут быть напечатаны непосредственно на контейнере (если имеется), или нанесены в виде этикетки на контейнер, или прилагаться к контейнеру, или находиться внутри него в виде отдельного листа, проспекта, схемы или каталога.

Примеры

Настоящее изобретение далее иллюстрируется посредством конкретных примеров, которые не являются ограничивающими.

Общие экспериментальные методики.

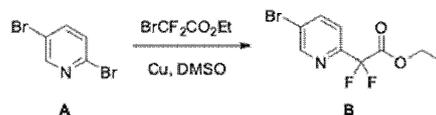
Определения переменных в структурах в схемах, приведенных в описании настоящего изобретения, соответствуют переменным в соответствующих положениях в формулах, приведенных в описании настоящего изобретения.

Синтез азолов.

Промежуточное соединение-1 (Int-1).

(R)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (Int-1).

Получение этил 2-(5-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата (B)



В чистой многорылой круглодонной колбе, порошок меди (274.7 г, 2.05 экв.) суспендировали в диметилсульфоксиде (DMSO; 3.5 л, 7 об.) при 20-35°C. Этилбромдифторацетат (449 г, 1.05 экв.) медленно добавили к реакционной смеси при 20-25°C и перемешивали в течение 1-2 ч. 2,5-Дибромпиридин А (500 г, 1 экв.) затем добавили к реакционной смеси, и температуру увеличили до 35-40°C. Реакционную смесь поддерживали при этой температуре в течение 18-24 ч, и развитие реакции контролировали посредством газовой хроматографии (GC).

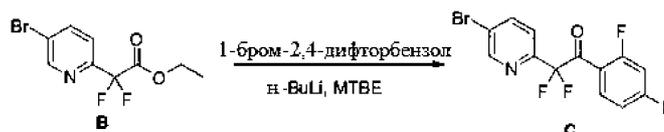
После завершения реакции этилацетат (EtOAc; 7 л, 14 об.) добавили к реакционной смеси, и перемешивание продолжали в течение 60-90 мин при 20-35°C. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита (100 г; 0.2 раза мас./мас. целита и 1 л; 2 об. этилацетата). Реактор промыли этилацетатом (6 л, 12 об.) и промывки отфильтровали через слой целита. Слой целита в конце промыли этилацетатом (1 л, 2 об.), и все отфильтрованные маточные жидкости были собраны. Объединенный раствор этилацетата охладили до 8-10°C, промыли буферным раствором (5 л, 10 об.) ниже 15°C (необходимо отметить: добавление буферного раствора было экзотермическим. Контролируемое добавление буфера требовалось для поддержания температуры реакционной смеси ниже 15°C). Слой этилацетата снова промывали буферным раствором (7.5 л; 3×5 об.) до тех пор, пока водный слой оставался бесцветным. Органический слой промыли с помощью 1:1 водного раствора 10% мас./мас. хлорида натрия и буферного раствора (2.5 л; 5 об.). Органический слой затем перенесли в сухой реактор, и этилацетат отогнали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очистили посредством функциональной дистилляции под высоким вакуумом, и отогнанные фракции, имеющие чистоту более 93%, объединили вместе. Дополнительное вещество получили посредством повторной дистилляции загрязненных фракций с получением общего выхода соединения В ~55-60% в виде жидкости бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР: δ значения в отношении TMS (DMSO-d₆; 400 МГц): 8.85 (1H, d, 1.6 Гц), 8.34 (1H, dd, J=2.0 Гц, 6.8 Гц), 7.83 (1H, d, J=6.8 Гц), 4.33 (2H, q, J=6.0 Гц), 1.22 (3H, t, J=6.0 Гц).

¹³C ЯМР: 162.22 (t, -C=O), 150.40 (Ar-C-), 149.35 (t, Ar-C), 140.52 (Ar-C), 123.01 (Ar-C), 122.07 (Ar-C), 111.80 (t, -CF₂), 63.23 (-OCH₂-), 13.45 (-CH₂CH₃).

Получение 2-(5-бромпиридин-2-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-2,2-дифторэтанона (C).

А. Одностадийный способ



1-Бром-2,4-дифторбензол (268.7 г; 1.3 экв.) растворили в метил-трет.-бутиловом простом эфире (MTBE, 3.78 л, 12.6 об.) при 20-35°C, и реакционную смесь охладили до -70 до -65°C, применяя баню с ацетоном/сухим льдом, n-бутиллитий (689 мл, 1.3 экв.; 2.5 М) затем добавили к реакционной смеси, поддерживая температуру реакции ниже -65°C (необходимо отметить: контролируемое добавление n-бутиллития к реакционной смеси было необходимо для поддержания температуры реакционной смеси ниже -65°C). После поддержания реакционной смеси при этой температуре в течение 30-45 мин, В (300 г,

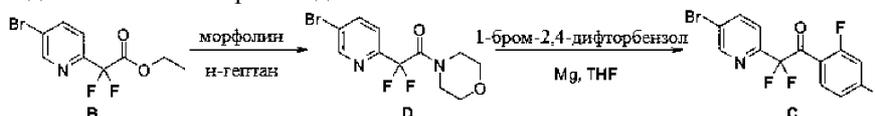
1 экв.), растворенное в МТВЕ (900 мл, 3 об.), добавили к реакционной смеси ниже -65°C . Реакционную смесь продолжали перемешивать при этой температуре в течение 60-90 мин, и развитие реакции контролировали посредством ГС.

Реакцию погасили посредством медленного добавления 20% мас./мас. раствора хлорида аммония (750 мл, 2.5 об.) ниже -65°C . Реакционную смесь постепенно нагрели до $20-35^{\circ}\text{C}$, и дополнительное количество 20% мас./мас. раствора хлорида аммония (750 мл, 2.5 об.) добавили. Водный слой отделили и органический слой промыли с помощью 10% мас./мас. раствора бикарбоната натрия (600 мл, 2 об.) с последующей промывкой 5% хлоридом натрия (600 мл, 2 об.). Органический слой высушили над сульфатом натрия (Na_2SO_4 ; 60 г; 0.2 раза мас./мас.), отфильтровали, и сульфат натрия промыли с помощью МТВЕ (300 мл, 1 об.). Органический слой наряду с промывками отогнали при температуре ниже 45°C при пониженном давлении до тех пор, пока растворитель более не собирался в приемнике. Температуру дистилляции повысили до $55-60^{\circ}\text{C}$, поддерживали вакуум в течение 3-4 ч и охладили до $20-35^{\circ}\text{C}$ с получением 275 г (73.6% выход, 72.71% чистота по ВЭЖХ) соединения С в виде жидкости бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР: δ значения в отношении TMS ($\text{DMSO}-d_6$; 400 МГц): 8.63 (1H, d, 1.6 Гц, Ar-H), 8.07-8.01 (2H, m, 2 x Ar-H), 7.72 (1H, d, $J=6.8$ Гц, Ar-H), 7.07-6.82 (1H, m, Ar-H), 6.81-6.80 (1H, m, Ar-H).

^{13}C ЯМР: 185.60 (t, $-\text{C}=\text{O}$), 166.42 (dd, Ar-C-), 162.24 (dd, Ar-C), 150.80 (Ar-C), 150.35 (Ar-C), 140.02 (Ar-C), 133.82 (Ar-C), 123.06 (Ar-C), 1122.33 (Ar-C), 118.44 (Ar-C), 114.07 ($-\text{CF}_2-$), 122.07 (Ar-C), 105.09 (Ar-C).

В. Двухстадийный способ через соединение D

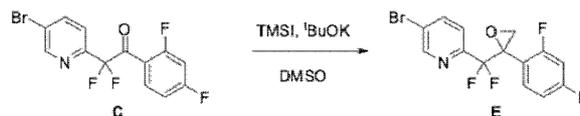


В (147.0 г) растворили в г-гептане (1.21 л) и перенесли в реактор объемом 5 л, оборудованный верхнеприводной мешалкой, термопарой, конденсатором и капельной воронкой. Морфолин (202 мл) добавили. Раствор нагрели до 60°C и перемешивали всю ночь. Реакцию завершили ВЭЖХ анализом. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, и 1.21 л МТВЕ добавили. Раствор охладили до $\sim 4^{\circ}\text{C}$ и погасили посредством медленного добавления 30% лимонной кислоты (563 мл) с поддержанием внутренней температуры $<15^{\circ}\text{C}$. После перемешивания в течение 1 ч слоям позволили отслоиться и их разделили (вод. pH 5). Органический слой промыли 30% лимонной кислотой (322 мл) и 9% NaHCO_3 (322 мл, вод. pH 7+ после разделения). Органический слой концентрировали на роторном испарителе с получением 454 г (некоторое осаждение началось сразу и возрастало в ходе концентрирования). После перемешивания при комнатной температуре суспензию отфильтровали, и фильтрационный осадок продукта промыли н-гептаном (200 мл). Твердое вещество высушили в вакуумной печи при комнатной температуре с получением 129.2 г (77%) соединения D в виде плотного порошка. Чистота составила 96.5% по ВЭЖХ анализу.

В колбу объемом 1 л, оборудованную верхнеприводной мешалкой, термопарой, конденсатором и капельной воронкой, добавили магниевую стружку (14.65 г), тетрагидрофуран (THF, 580 мл) и 1-бром-2,4-дифторбензол (30.2 г, 0.39 экв.). Смесь перемешивали до инициации реакции и ее самонагрева до температуры реакции 44°C . Температуру контролировали посредством охлаждающей бани при добавлении оставшегося 1-бром-2,4-дифторбензола (86.1 г, 1.11 экв.) в течение около 30 мин при внутренней температуре $35-40^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при постепенном охлаждении до комнатной температуры. Раствор темного желтого цвета далее охладили до 12°C .

В ходе образования Гриньяра, колбу, объемом 2 л, с рубашкой, оборудованную верхнеприводной мешалкой, термопарой и капельной воронкой, загрузили морфолин амид D (129.0 г) и THF (645 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре до растворения твердого вещества, и затем раствор охладили до -8.7°C . Раствор Гриньяра добавили через капельную воронку за около 30 мин при температуре от -5 до 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и завершили ВЭЖХ анализом. Реакционную смесь охладили до -5°C и погасили посредством медленного добавления 2н. HCl за 1 ч при $\leq 10^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали в течение 0.5 ч, затем слоям позволили отслоиться и разделили их. Водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (280 мл). Объединенные органические слои промыли с помощью 9% NaHCO_3 (263 г) и 20% NaCl (258 мл). Органический слой концентрировали на роторном испарителе с THF промывками, чтобы перенести весь раствор в колбу для дистилляции. Еще THF (100 мл) и толуол (3×100 мл) добавили и отогнали для удаления остаточной воды из продукта. После сушки под вакуумом, остаток составлял 159.8 г соединения С в виде твердого воскообразного вещества темно-коричневого цвета ($>$ теоретического). Чистота составила около 93% по ВЭЖХ анализу.

Получение 5-бром-2-((2-(2,4-дифторфенил)оксиран-2-ил)дифторметил)пиридина (E)



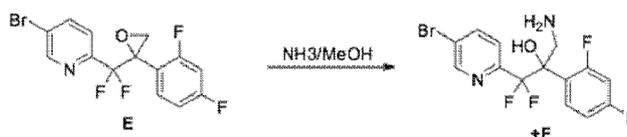
Триметилсульфония иодид (TMSI, 37.93 г; 1.2 экв.) добавили в смесь диметилсульфоксида (300 мл, 5 об.) и тетрагидрофурана (500 мл, 10 об.) при 20-35°C (наблюдали суспензию бледно-желтого цвета). Раствор трет-бутоксид калия в THF (172.5 мл, 1.2 экв.) затем добавили к реакционной смеси и перемешивали в течение 60-90 мин при 20-35°C, с получением прозрачного раствора. Реакционную смесь затем охладили до 0-5°C, и раствор соединения C (50 г, 1 экв.) в тетрагидрофуране (150 мл, 3 об.) добавили, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 15°C. Развитие реакции контролировали посредством GC. Реакцию погасили посредством добавления 1M соляной кислоты (500 мл, 10 об.) при 0-15°C, так что значение pH реакционной смеси составляло 3. Реакционную смесь поддерживали при этой температуре в течение 10-15 мин и затем 10% раствор бикарбоната натрия (300 мл, 6 об.) добавили для доведения значения pH раствора до более 7. После поддержания реакционной смеси при 10-15°C в течение около 15 мин, реакционную смесь разбавили MTBE (770 мл, 13.5 об.) и довели до 20-30°C. Органический слой отделили, дважды промыли водой (100 мл, 2 об.), а затем 10%-ым хлоридом натрия (200 мл, 4 об.). Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия (12.5 г, 0.25 мас./мас.), отфильтровали, и сульфат натрия промыли с MTBE (100 мл, 2 об.). Фильтрат и промывки объединили, и растворитель отогнали при ниже 45°C при пониженном давлении с получением 35 г (88% выход, чистота >60% по GC) неочищенного вещества.

Неочищенное вещество растворили в MTBE, адсорбировали на силикагеле и очистили посредством хроматографии на силикагеле, применяя 5-10% этилацетат в гептане в качестве подвижной фазы. Полученное твердое вещество далее очистили посредством суспендирования в 5% этилацетате в растворе гептана (4 об.) при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровали и высушили при пониженном давлении при ниже 40°C с получением 15 г (37% выход, >95%) соединения E в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета.

¹H ЯМР: δ значения в отношении TMS (DMSO-d₆; 400 МГц): 8.82 (1H, d, J=1.6 Гц, Ar-H), 8.21 (1H, dd, J=6.8 Гц, 1.6 Гц, Ar-H), 7.50 (1H, d, J=6.8 Гц, Ar-H), 7.43-7.38 (1H, т, Ar-H), 7.27-7.23 (1H, т, Ar-H), 7.11-7.07 (1H, т, Ar-H), 3.39 (1H, d, J=3.6 Гц, -OCH₂H_B-), 3.14 (1H, d, J=2.0 Гц, -OCH₂H_B-).

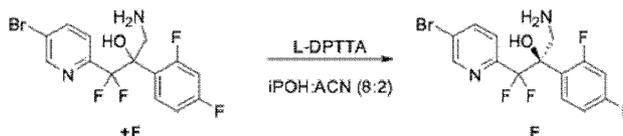
¹³C ЯМР: 163.87-159.78 (dd, 2 x Ar-C-), 150.19 (Ar-C), 149.45 (t, Ar-C), 140.14 (Ar-C), 132.80 (Ar-C), 123.18 (Ar-C), 122.50 (Ar-C), 117.41 (t, -CF₂-), 116.71 (Ar-C), 111.58 (Ar-C), 104.04 (t, Ar-C), 57.03 (-C-O-CH₂-), 49.57 (-CH₂-O-).

Получение 3-амино-1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола (±F)



E (200 г, 1 экв.) добавили в метанольный аммиак (8.0 л; 40 об.; содержание аммиака: 15-20% мас./об.) в автоклаве при 10-20°C. Реакционную смесь постепенно нагрели до 60-65°C и при 3-4 кг/см в герметичных условиях в течение 10-12 ч. Развитие реакции контролировали посредством GC. После завершения реакции реакционную смесь охладили до 20-30°C, и постепенно сбросили давление. Растворитель отогнали при пониженном давлении ниже 50°C, и неочищенное вещество подвергли азеотропной перегонке с метанолом (2×600 мл, 6 об.), а затем с изопропанолом (600 мл, 2 об.) с получением 203 г (96.98% выход, чистота по ВЭЖХ: 94.04%) соединения ±F.

Получение 3-амино-1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола (F)



Аминоспирт ±F (150 г, 1 экв.) растворили в смеси изопропанола/ацетонитрила (1.5 л, 8:2 соотношение, 10 об.), и ди-п-толуил-б-винную кислоту (L-DPTTA) (84.05 г, 0.55 экв.) добавили в реактор при 20-30°C. Реакционную смесь нагрели до 45-50°C в течение 1-1.5 ч (необходимо отметить: реакционная смесь становится прозрачной и затем становится гетерогенной). Реакционную смесь постепенно охладили до 20-30°C и перемешивали в течение 16-18 ч. Развитие реакции контролировали посредством анализа хиральной ВЭЖХ.

После завершения разрешения реакционную смесь постепенно охладили до 20-35°C. Реакционную

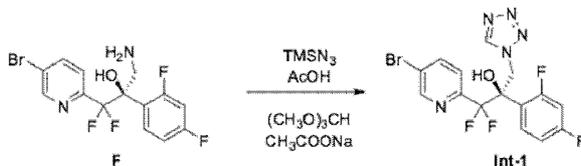
смесь отфильтровали, и отфильтрованное твердое вещество промыли смесью ацетонитрила и изопропанола (8:2 смесь, 300 мл, 2 об.) и затем высушили с получением 75 г соли L-DPTTA (95.37% ее). Полученную соль L-DPTTA хирально обогатили посредством суспендирования соли в изопропанол/ацетонитриле (8:2 смесь; 750 мл, 5 об.) при 45-50°C в течение 24-48 ч. Хиральное увеличение контролировали посредством хиральной ВЭЖХ; раствор постепенно охладили до 20-25°C, отфильтровали и промыли с помощью смеси изопропанол/ацетонитрил (8:2 смесь; 1 об.). Процесс очистки повторили, и после очистки соль показала хиральную чистоту более 96% ее. Отфильтрованное соединение высушили при пониженном давлении при 35-40°C с получением 62 г энантиообогащенной соли L-DPPTA с 97.12% ее в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

Энантиообогащенную соль L-DPTTA (50 г, 1 экв.) растворили в метаноле (150 мл, 3 об.) при 20-30°C, и раствор карбоната калия (18.05 г K₂CO₃ в 150 мл воды) медленно добавили при 20-30°C при перемешивании. Реакционную смесь поддерживали при этой температуре в течение 2-3 ч (значение pH раствора поддерживали при pH 9). Воду (600 мл, 12 об.) добавили к реакционной смеси через капельную воронку, и реакционную смесь перемешивали в течение 2-3 ч при 20-30°C. Твердые вещества отфильтровали, промыли водой (150 мл, 3 об.) и высушили под вакуумом при 40-45°C с получением 26.5 г аминокспирта F с химической чистотой 99.54%, 99.28% ее в виде твердого вещества грязновато-белого цвета. (Содержание воды в хиральном аминокспирте ниже 0.10% мас./мас.).

¹H ЯМР: δ значения в отношении TMS (DMSO-d₆; 400 МГц): 8.68 (1H, d, J=2.0 Гц, Ar-H), 8.16 (1H, dd, J=8.0 Гц, 2.0 Гц, Ar-H), 7.49-7.43 (1H, т, Ar-H), 7.40 (1H, d, J=8 Гц, Ar-H), 7.16-7.11 (1H, т, Ar-H), 7.11-6.99 (1H, т, Ar-H), 3.39-3.36 (1H, т, -OCH_AH_B-), 3.25-3.22 (1H, т, -OCH_AH_B-).

¹³C ЯМР: 163.87-158.52 (dd, 2 x Ar-C-), 150.88 (Ar-C), 149.16 (Ar-C), 139.21 (Ar-C), 132.39 (Ar-C), 124.49 (Ar-C), 122.17 (Ar-C), 121.87 (d, Ar-C), 119.91 (t, -CF₂-), 110.68 (Ar-C), 103.97 (t, Ar-C), 77.41 (t, -C-OH), 44.17 (-CH₂-NH₂).

(R)-1-(5-Бромпиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (Int-1)



F (20.0 г, 1 экв.) добавили уксусной кислоте (50 мл, 2.5 об.) при 25-35°C с последующим добавлением безводного ацетата натрия (4.32 г, 1 экв.) и триметилортоформиата (15.08 г, 2.7 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15-20 мин при этой температуре, и триметилсилилазид (12.74 г, 2.1 экв.) добавили к реакционной смеси (Охлажденная вода циркулировала через конденсатор, чтобы минимизировать потери триметилсилилазида из реакционной смеси посредством испарения). Реакционную смесь затем нагрели до 70-75°C и поддерживали при этой температуре в течение 2-3 ч. Развитие реакции контролировали посредством ВЭЖХ. Как только реакция завершилась, реакционную смесь охладили до 25-35°C, и воду (200 мл, 10 об.) добавили. Реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (400 мл, 20 об.), и водный слой обратно экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл, 5 об.). Объединенные органические слои промыли 10%-ым раствором карбоната калия (3×200 мл; 3×10 об.), а затем 10%-ым NaCl (1×200 мл, 10 об.). Органический слой отогнали при пониженном давлении при ниже 45°C. Полученное неочищенное вещество подвергли азеотропной перегонке с гептанами (3 x 200 мл) с получением 21.5 г (94% выход, 99.26 5 чистота) соединения Int-1 в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета (низкоплавкое твердое вещество).

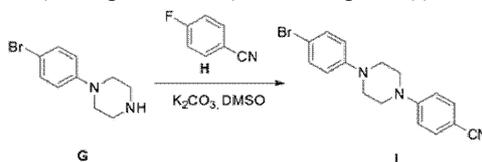
¹H ЯМР: δ значения в отношении TMS (DMSO-d₆; 400 МГц ЯМР инструмент): 9.13 (1H, Ar-H), 8.74 (1H, Ar-H), 8.22-8.20 (1H, т, Ar-H), 7.44 (1H, d, J=7.2 Гц, Ar-H), 7.29 (1H, Ar-H), 7.23-7.17 (1H, да, Ar-H), 6.92-6.88 (1H, Ar-H), 5.61 (1H, d, J=11.2 Гц, -OCH_AH_B-), 5.08 (1H, d, J=5.6 Гц, -OCH_AH_B-).

¹³C ЯМР: 163.67-161.59 (dd, Ar-C-), 160.60-158.50 (dd, Ar-C-), 149.65 (Ar-C), 144.99 (Ar-C), 139.75 (Ar-C), 131.65 (Ar-C), 124.26 (Ar-C), 122.32 (d, Ar-C), 119.16 (t, -CF₂-), 118.70 (d, Ar-C), 111.05 (d, Ar-C) 104.29 (t, Ar-C), 76.79 (t, -C-OH), 59.72 (Ar-C), 50.23 (-OCH₂N-).

Пример 1.

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (I)

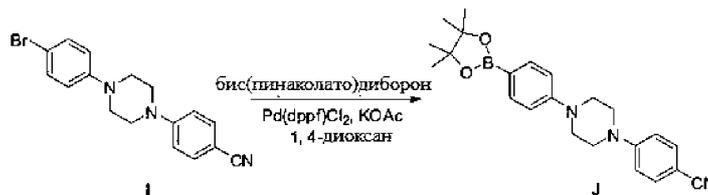
Получение 4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (I)



К перемешанному раствору 1-(4-бромфенил)пиперазина G (1.09 г, 4.54 ммоль) в DMSO (10 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (1.14 г, 8.26 ммоль) и 4-фторбензонитрил H (500 мг, 4.13 ммоль) при комнатной температуре (RT). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения I (700 мг, 2.04 ммоль, 50%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.57 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.43 (d, J=9.2 Гц, 2H), 6.95 (d, J=9.6 Гц, 2H), 6.87 (d, J=9.2 Гц, 2H), 3.55-3.51 (m, 4H), 3.38-3.33 (m, 4H).

Получение 4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (J)

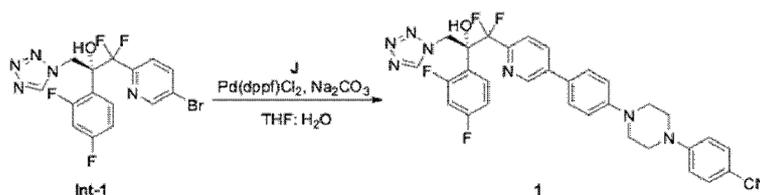


К перемешанному раствору соединения I (400 мг, 1.16 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (473 мг, 1.87 ммоль) и ацетат калия (343 мг, 3.50 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (85 мг, 0.11 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч.

Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения J (300 мг, 0.77 ммоль, 66%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.74 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.52 (d, J=7.9 Гц, 2H), 6.92-6.88 (m, 4H), 3.52-3.47 (m, 4H), 3.45-3.40 (m, 4H), 1.33 (s, 12H).

Получение (R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (1)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение J (162 мг, 0.41 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль). Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре, затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением 1 (80 мг, 0.13 ммоль, 37%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

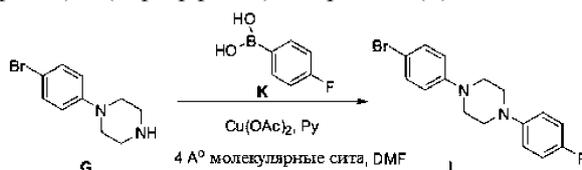
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.94 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.55-7.51 (m, 4H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.04 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.92 (t, J=6.1 Гц, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 5.60 (d, J=14.3 Гц, 1H), 5.12 (d, J=14.3 Гц, 1H), 3.55-3.51 (m, 4H), 3.48-3.43 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 615.5 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 97.19%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +161.6 (c=0.1% в MeOH).

Пример 2.

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (2).

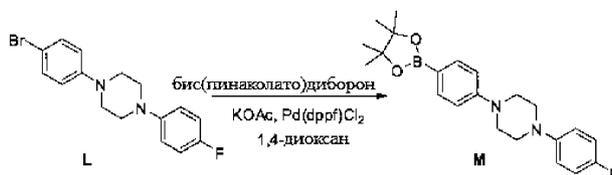
Получение 1-(4-бромфенил)-4-(4-фторфенил)пиперидина (L)



К перемешанному раствору ацетата меди (II) (900 мг, 4.97 ммоль) в диметилформамиде (DMF; 20 мл) в атмосфере аргона добавили пиридин (1.6 мл, 20.74 ммоль) и 4А молекулярные сита (2 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем соединение G (1 г, 4.14 ммоль) и (4-фторфенил)бороновую кислоту L (580 мг, 4.14 ммоль) добавили к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат разбавили водой (100 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% EtOAc/гексан) с получением соединения L (200 мг, 0.60 ммоль, 15%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.37 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.02-6.90 (m, 4H), 6.84 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.33-3.28 (m, 4H), 3.27-3.21 (m, 4H).

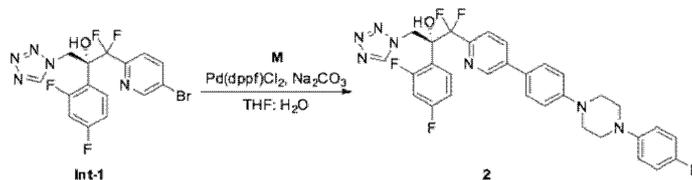
Получение 1-(4-фторфенил)-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (M)



К перемешанному раствору соединения L (150 мг, 0.44 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаcolato)диборан (225 мг, 0.90 ммоль) и ацетат калия (175 мг, 1.78 ммоль). Реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре, затем Pd(dppf)Cl₂ (30 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения M (60 мг, 0.16 ммоль, 27%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.73 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.02-6.88 (m, 6H), 3.47-3.35 (m, 4H), 3.29-3.20 (m, 4H), 1.33 (s, 12H).

Получение (R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ола (2)



К перемешанному раствору Int-1 (100 мг, 0.23 ммоль) в THF:H₂O (9:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение M (111 мг, 0.23 ммоль) и карбонат натрия (73 мг, 0.70 ммоль). Реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре, затем Pd(dppf)Cl₂ (16 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением 2 (60 мг, 0.01 ммоль, 42%) в виде твердого вещества желтого цвета.

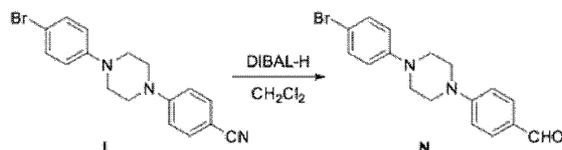
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.94 (d, J=10.2 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.51 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.06 (d, J=9.8 Гц, 2H), 7.03-6.92 (m, 4H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 5.61 (d, J=14.3 Гц, 1H), 5.10 (d, J=14.3 Гц, 1H), 3.47-3.41 (m, 4H), 3.30-3.25 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 608.5 $[M+H]^+$; ВЭЖХ: 99.25%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +56.6 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Пример 3.

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (3).

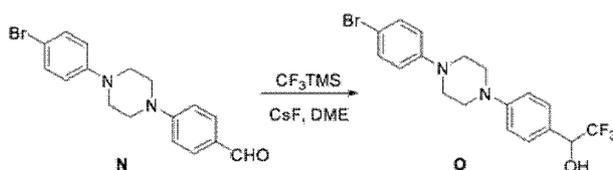
Получение 4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)бензальдегида (N)



К перемешанному раствору соединения I (1.2 г, 3.50 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) в атмосфере аргона добавили диизобутилалюминия гидрид (DIBAL-H, 7 мл, 7.01 ммоль, 1M в толуоле) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) и продукт экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения N (1.0 г, 2.89 ммоль, 74%) в виде твердого вещества желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 9.73 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.37 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.10 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.95 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 3.63-3.46 (m, 4H), 3.36-3.23 (m, 4H).

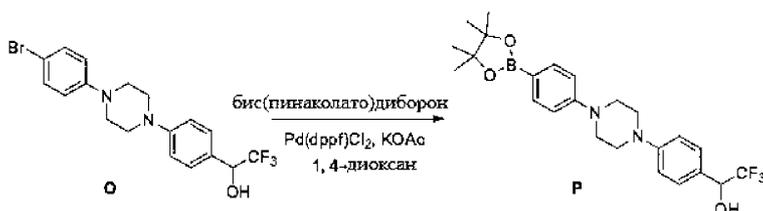
Получение 1-(4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (O)



К перемешанному раствору соединения N (200 мг, 0.57 ммоль) в диметоксиэтаноле (DME; 10 мл) в атмосфере аргона добавили фторид цезия (44 мг, 0.28 ммоль) и CF_3TMS (0.09 мл, 0.63 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию погасили с помощью 1.0н. раствора HCl (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения O (200 мг, 0.5 ммоль, 83%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.41-7.36 (m, 4H), 7.01 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 6.87 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 4.97-4.92 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.36-3.31 (m, 4H).

Получение 2,2,2-трифтор-1-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)этан-1-ола (P)

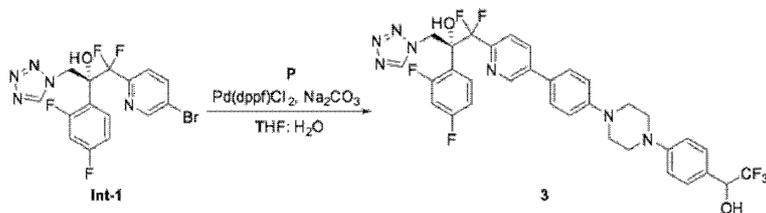


К перемешанному раствору соединения O (200 мг, 0.48 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (195 мг, 0.77 ммоль) и ацетат калия (141 мг, 1.44 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $Pd(dppf)Cl_2$ (35 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (10 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения P (100 мг, 0.21 ммоль, 45%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$): δ 7.52 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.31 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 6.98 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 6.95 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 6.58 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 4H), 3.30-3.26 (m, 4H), 1.25 (s,

12Н).

Получение (2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ола (3)



К перемешанному раствору Int-1 (80 мг, 0.18 ммоль) в THF:H₂O (4: 1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение P (102 мг, 0.22 ммоль) и карбонат натрия (58 мг, 0.55 ммоль). Реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре, затем Pd(dppf)Cl₂ (13.5 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением 3 (50 мг, 0.07 ммоль, 39%) в виде твердого вещества белого цвета.

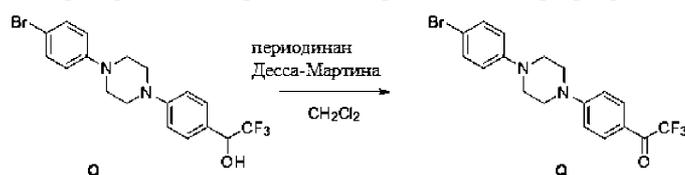
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.1, 2.0 Гц, 1H), 7.68 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.47 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.33 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.12 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.01 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.59 (d, J=5.5 Гц, 1H), 5.65 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.09 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.03-4.97 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 4H), 3.34-3.31 (1H, 4H);

MS (ESI): m/z 688.1 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.61%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +36.8 (c=0.1% в MeOH).

Пример 4.

(2R)-1-(5-(4-(4-(4-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (4).

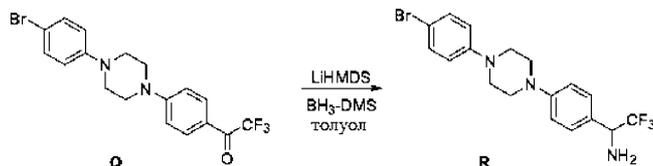
Получение 1-(4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (Q)



К перемешанному раствору соединения O (700 мг, 1.68 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) в атмосфере аргона добавили периодинан Десса-Мартина (1.07 г, 2.53 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, тиосульфата натрия (1: 1, 100 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промыли водой (100 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюированной с помощью 25% EtOAc/гексан) с получением соединения Q (380 мг, 0.92 ммоль, 54%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.88 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.38 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.13 (d, J=9.3 Гц, 2H), 6.94 (d, J=8.3 Гц, 2H), 3.70-3.64 (m, 4H), 3.37-3.25 (m, 4H).

Получение 1-(4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,2,2-трифторэтан-1-амина (R)



К перемешанному раствору соединения Q (800 мг, 1.93 ммоль) в толуоле (20 мл) в атмосфере аргона добавили лития бис-(триметилсилил)амид (LiHMDS, 1 М в THF, 4.8 мл, 4.84 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем борандиметилсульфид (BH₃DMS, 1.9 мл, 1.93 ммоль, 1 М в THF) добавили при 0°C, и реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь погасили 2н. раствором NaOH (30 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промыли водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной

хроматографии на силикагеле (элюент: 40-50% EtOAc/гексан) с получением соединения R (350 мг, 0.84 ммоль, 43%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 7.37 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.33 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 6.99 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 6.96 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 4.36 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 3.31 (s, 8H), 2.36 (brs, 2H).

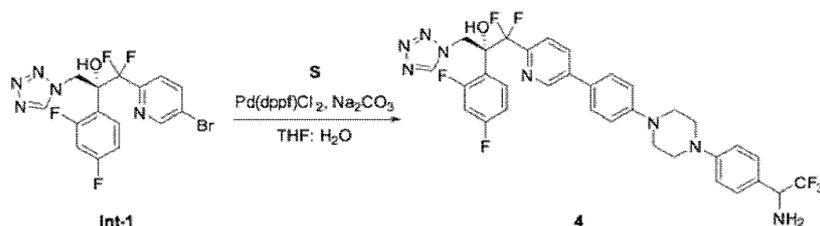
Получение 2,2,2-трифтор-1-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)этан-1-амин (S)



К перемешанному раствору соединения R (300 мг, 0.72 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (293 мг, 1.15 ммоль) и ацетат калия (212 мг, 2.17 ммоль). Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре, затем Pd(dppf)Cl₂ (53 мг, 0.07 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения S (171 мг, 0.37 ммоль, 51%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 7.54 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.33 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 6.99-6.96 (m, 4H), 4.40-4.33 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 4H), 3.29-3.27 (m, 4H), 2.36 (brs, 2H), 1.27 (s, 12H).

(2R)-1-(5-(4-(4-(4-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (4)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение S (192 мг, 0.41 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль). Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре, затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч, охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 4% Метанол/CH₂Cl₂) с получением 4 (60 мг, 0.08 ммоль, 25%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

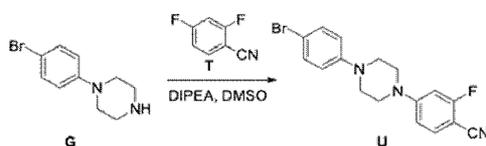
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 9.14 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.69 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.47 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.13 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.00 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 6.93-6.87 (m, 1H), 5.66 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.10 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 4H), 3.34-3.29 (m, 4H), 2.39 (brs, 2H);

MS (ESI): m/z 685.3 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 96.43%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +24.0 (c=0.1% в MeOH).

Пример 5.

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(3-фтор-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (5).

Получение 4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)-2-фторбензонитрила (U)

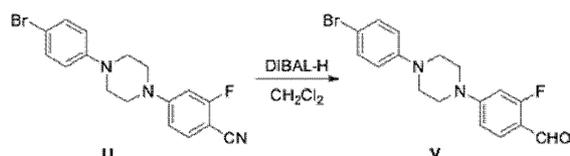


К перемешанному раствору соединения G (1 г, 4.14 ммоль) в DMSO (10 мл) в атмосфере аргона до-

бавили диизопропилэтиламин (1.5 мл, 8.29 ммоль) при комнатной температуре. Через 5 минут, 2,4-дифторбензонитрил Т (576 мг, 4.14 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили ледяной водой (50 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20-50% EtOAc/гексан) с получением соединения U (1 г, 2.77 ммоль, 67%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.44 (dd, J=8.7, 7.8 Гц, 1H), 7.38 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.81 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.67 (dd, J=8.7, 2.3 Гц, 1H), 6.60 (dd, J=12.7, 2.3 Гц, 1H), 3.54-3.46 (m, 4H), 3.34-3.26 (m, 4H).

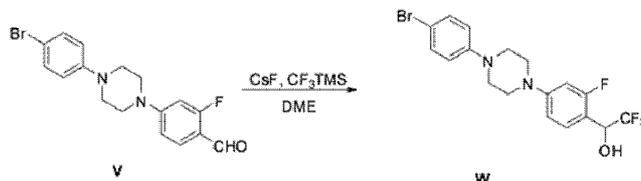
Получение 4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)-2-фторбензальдегида (V)



К перемешанному раствору соединения U (400 мг, 1.11 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл) в атмосфере аргона добавили DIBAL-H (1.0M в толуоле, 2.2 мл, 2.22 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч и затем погасили с помощью 0.1н. раствора HCl (20 мл) при 0°C. Продукт экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 25% EtOAc/гексан) с получением соединения V (300 мг, 0.82 ммоль, 75%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 10.13 (s, 1H), 7.78 (t, J=8.5 Гц, 1H), 7.46 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.06 (d, J=8.1 Гц, 2H), 6.72 (dd, J=9.0, 2.3 Гц, 1H), 6.53 (dd, J=13.9, 2.3 Гц, 1H), 3.73-3.68 (m, 4H), 3.44-3.34 (m, 4H).

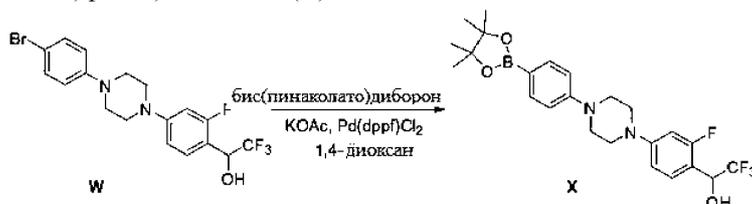
Получение 1-(4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)-2-фторфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (W)



К перемешанному раствору соединения V (300 мг, 0.82 ммоль) в DME (5 мл) в атмосфере аргона добавили фторид цезия (62 мг, 0.41 ммоль) и CF₃TMS (0.17 мл, 1.23 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и погасили с помощью 0.1н. раствора HCl. После перемешивания при 0°C в течение 2 ч, реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения W (300 мг, 0.7 ммоль, 84%) в виде бесцветного густого сиропа.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.54-7.36 (m, 3H), 7.01 (brs, 2H), 6.78 (dd, J=8.7, 2.3 Гц, 1H), 6.64 (dd, J=13.3, 2.3 Гц, 1H), 5.31 (d, J=6.4 Гц, 1H), 3.52-3.47 (m, 4H), 3.38-3.33 (m, 4H), 2.59 (brs, 1H).

Получение 2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)этан-1-ола (X)

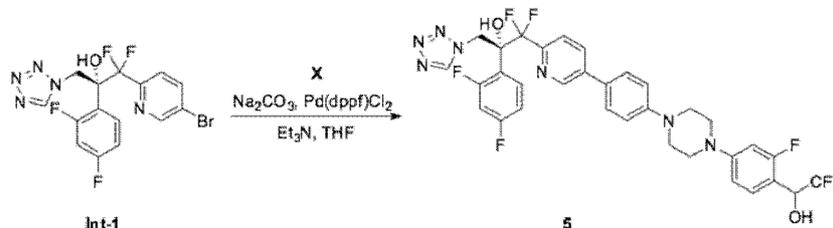


К перемешанному раствору соединения W (220 мг, 0.51 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (260 мг, 1.02 ммоль) и ацетат калия (150 мг, 1.53 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 15 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (37 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (10 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безвод-

ным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc /гексан) с получением соединения X (150 мг, 0.37 ммоль, 72%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.74 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.44 (t, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.93 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 6.76 (dd, $J=8.7, 2.3$ Гц, 1H), 6.61 (dd, $J=13.6, 2.0$ Гц, 1H), 5.30 (t, $J=6.2$ Гц, 1H), 3.42-3.38 (m, 8H), 2.54 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 1.33 (s, 12H).

Получение (2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(3-фтор-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ола (5)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.35 ммоль) в $\text{THF}:\text{Et}_3\text{N}$ (9:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение X (141 мг, 0.35 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль). Реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc /гексан) с получением 5 (90 мг, 0.01 ммоль, 36%) в виде твердого вещества желтого цвета.

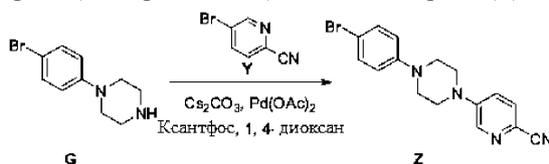
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.15 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=8.1, 1.7$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.48 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.42 (t, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.13 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 6.91 (dd, $J=5.2, 2.9$ Гц, 2H), 6.84 (d, $J=13.9$ Гц, 1H), 6.79 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 5.67 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 5.11 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 3.39 (s, 8H);

MS (ESI): m/z 706.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 98.65%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{19}$: +38.8 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Примеры 6, 6-Fr-I и 6-Fr-II.

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (6).

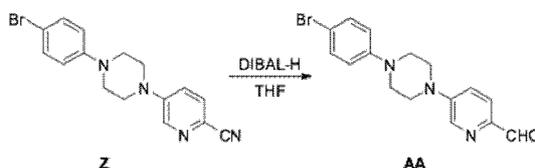
Получение 5-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)пиколинонитрила (Z)



К перемешанному раствору 1-(4-бромфенил)пиперазина G (2 г, 8.29 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в запаянной трубке в атмосфере аргона добавили карбонат цезия (4.32 г, 13.27 ммоль), Ксантфос (575 мг, 0.99 ммоль), и 5-бромпиколинонитрил (Y, 2.27 г, 12.49 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (223 мг, 0.33 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (100 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc /гексан) с получением соединения Z (1.9 г, 5.55 ммоль, 67%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.14 (dd, $J=8.7, 2.9$ Гц, 1H), 6.82 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 3.56-3.51 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 4H).

Получение 5-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)пиколиналидегида (AA)

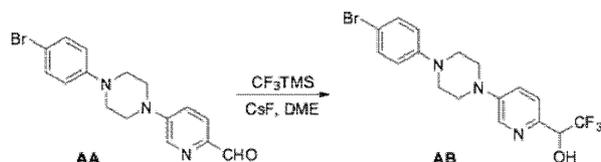


К перемешанному раствору соединения Z (1.5 г, 4.38 ммоль) в THF (30 мл) в атмосфере аргона до-

бавили DIBAL-H (8.7 мл, 8.77 ммоль, 1 М в толуоле) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C . Реакционную смесь погасили 1н. раствором HCl (100 мл) и отфильтровали. Фильтрат разбавили водой (50 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения AA (320 мг, 0.92 ммоль, 21%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9.96 (s, 1H), 8.44 (brs, 1H), 7.91 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.86 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 3.66-3.58 (m, 4H), 3.41-3.31 (m, 4H).

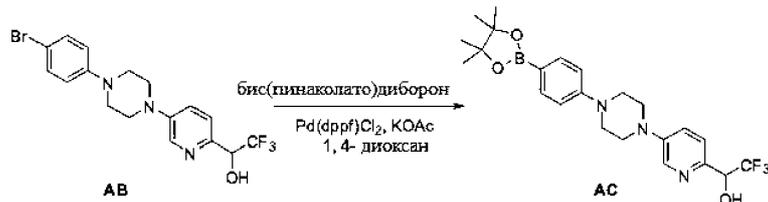
Получение 1-(5-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (AB)



К перемешанному раствору соединения AA (320 мг, 0.92 ммоль) в DME (10 мл) в атмосфере аргона добавили фторид цезия (140 мг, 0.92 ммоль) и CF_3TMS (197 мг, 1.39 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь погасили 1.0н. раствором HCl (20 мл) при 0°C , перемешивали в течение 2 ч, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения AB (180 мг, 0.43 ммоль, 47%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.31 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.35 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.34 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.86 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 5.05-5.00 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 4H), 3.36-3.31 (m, 4H).

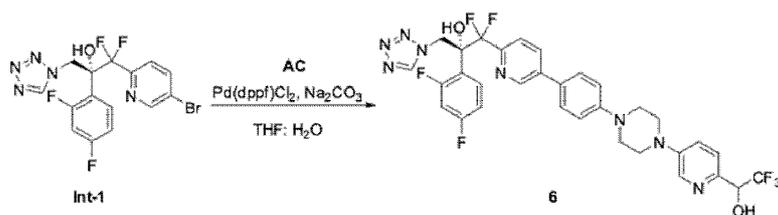
Получение 2,2,2-трифтор-1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)этан-1-ола (AC)



К перемешанному раствору соединения AB (180 мг, 0.43 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (175 мг, 0.69 ммоль) и ацетат калия (127 мг, 1.30 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (32 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (10 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения AC (120 мг, 0.25 ммоль, 60%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.31 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.34 (s, 2H), 6.96 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 5.04-5.00 (m, 1H), 3.45 (s, 8H), 1.33 (s, 12H).

Получение (2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ола (6)



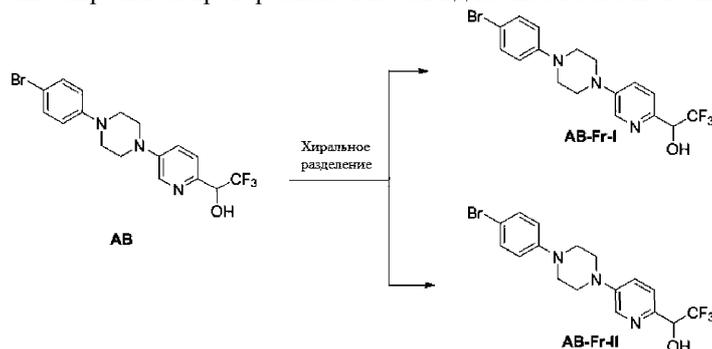
К перемешанному раствору Int-1 (100 мг, 0.23 ммоль) в THF:H₂O (4: 1, 5 мл) в атмосфере аргона добавили соединение AC (117 мг, 0.25 ммоль) и карбонат натрия (74 мг, 0.70 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (17 мг, 0.02 ммоль) до-

бавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (10 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 1% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 6 (29 мг, 0.06 ммоль, 18%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.77 (d, J=6.1 Гц, 1H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.04-4.98 (m, 1H), 3.41 (s, 8H);

MS (ESI): m/z 687.3 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 93.83%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +42.1 (c=0.1% в MeOH).

Подробное описание хиральной препаративной ВЭЖХ для АВ-Fr-I и АВ-Fr-II:



Энантиомеры (600 мг АВ, 1.44 ммоль) разделили посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с нормальной фазой (CHIRALPAK-IA®, 250×20 мм, 5μ; применяя 0.1% DEA MeOH: (B) CH₂Cl₂:MeOH (10:90) (70:30) в качестве подвижной фазы; скорость потока: 20 мл/мин) с получением АВ-Fr-I (220 мг) и АВ-Fr-II (220 мг).

АВ-Fr-I: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.35 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.34 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.86 (d, J=9.0 Гц, 2H), 5.05-5.00 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 4H), 3.36-3.31 (m, 4H);

LC-MS: 415.9 [M+H]⁺ при 2.56 RT (98.90% чистота); ВЭЖХ: 99.39%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 100%, R_t=7.06 мин (CHIRALPAK-IA®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA MeOH: (B) CH₂Cl₂:MeOH (10:90) (70:30); скорость потока: 1.0 мл/мин); оптическое вращение [α]_D¹⁹: -21.4 (C=0.1% в MeOH).

АВ-Fr-II: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.35 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.34 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.86 (d, J=9.0 Гц, 2H), 5.05-5.00 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 4H), 3.36-3.31 (m, 4H);

LC-MS: 415.9 [M+H]⁺ при 2.56 RT (97.08% чистота); ВЭЖХ: 95.88%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 99.32%, R_t=9.65 мин (CHIRALPAK-IA®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA MeOH: (B) CH₂Cl₂:MeOH (10:90) (70:30); скорость потока: 1.0 мл/мин); оптическое вращение [α]_D¹⁹: +23.0 (C=0.1% в MeOH).

2,2,2-Трифтор-1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)этан-1-ол (АС-Fr-I)



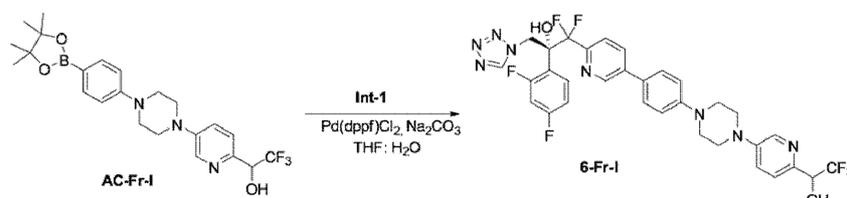
К перемешанному раствору АВ-Fr-I (220 мг, 0.53 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (214 мг, 0.84 ммоль) и KOAc (155 мг, 1.59 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (38 мг, 0.053 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения АС-Fr-I (200 мг, 0.43 ммоль, 81%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета, применяемого на следующей стадии без дальнейшей очистки.

2,2,2-Трифтор-1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)этан-1-ол (AC-Fr-II)



К перемешанному раствору AB-Fr-II (220 мг, 0.528 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (214 мг, 0.846 ммоль) и KOAc (155 мг, 1.58 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (38 мг, 0.052 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения AC-Fr-II (200 мг, 0.475 ммоль, 81%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета, применяемого на следующей стадии без дальнейшей очистки.

2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (6-Fr-I)

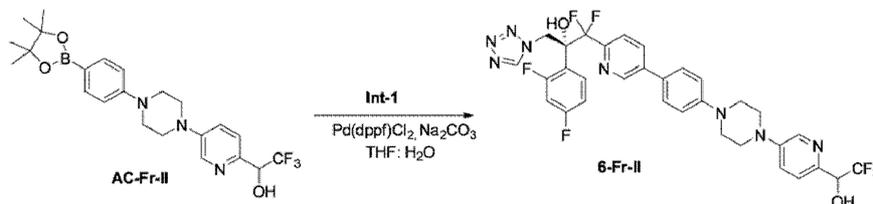


К перемешанному раствору Int-1 (120 мг, 0.27 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили AC-Fr-I (154 мг, 0.33 ммоль) и карбонат натрия (88 мг, 0.83 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением 6-Fr-I (42 мг, 0.06 ммоль, 24%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.34 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.17 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.54-7.38 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 3H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.77 (d, J=6.1 Гц, 1H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 3.41 (s, 8H);

MS (ESI): m/z 687.5 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 95.61%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +33.80 (c=0.1% в MeOH).

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (6-Fr-II)



К перемешанному раствору Int-1 (120 мг, 0.27 ммоль) в THF: H₂O (4: 1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили AC-Fr-II (154 мг, 0.33 ммоль) и карбонат натрия (88 мг, 0.83 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% Me-

ОН/CH₂Cl₂) с получением 6-Fr-II (45 мг, 0.06 ммоль, 23%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

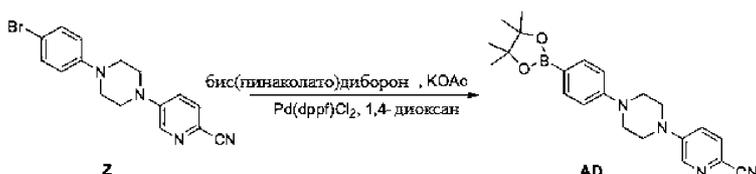
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.34 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.17 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.54-7.38 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 3H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.77 (d, J=6.1 Гц, 1H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 3.41 (s, 8H);

MS (ESI): m/z 689.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 95.48%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +55.4 (c=0.1% в MeOH).

Пример 7.

(R)-5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиколинонитрил (7).

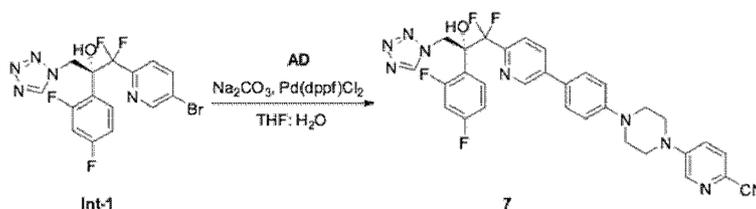
Получение 5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиколинонитрила (AD)



К перемешанному раствору соединения Z (400 мг, 1.16 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в запаянной трубке в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (473 мг, 1.87 ммоль) и ацетат калия (343 мг, 3.50 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 15 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (85 мг, 0.11 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (30 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc/гексан) с получением соединения AD (220 мг, 0.56 ммоль, 48.3%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.35 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.75 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.54 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.12 (t, J=5.4 Гц, 1H), 6.92 (d, J=8.8 Гц, 2H), 3.56-3.52 (m, 4H), 3.47-3.43 (m, 4H), 1.33 (s, 12H).

Получение (R)-5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиколинонитрил (7)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4: 1, 5 мл) в запаянной трубке в атмосфере аргона добавили соединение AD (162 мг, 0.41 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (25.3 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (10 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 60% EtOAc/гексан) с получением 7 (80 мг, 0.13 ммоль, 37.5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

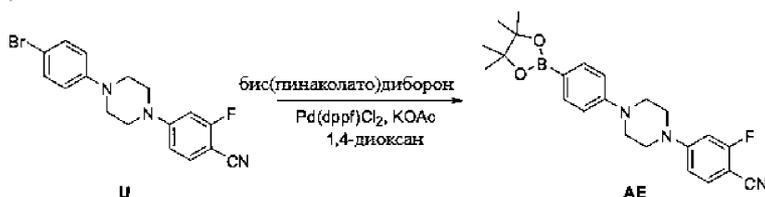
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.47 (d, J=2.9 Гц, 1H), 8.15 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.77 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.69 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.46 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.42 (dd, J=9.0, 2.9 Гц, 1H), 7.31-7.24 (1H, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.11 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.65 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.09 (d, J=14.7 Гц, 1H), 3.61-3.57 (m, 4H), 3.42-3.38 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 614.2 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 97.27%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +61.4 (c=0.1% в MeOH).

Пример 8.

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-фторбензонитрил (8).

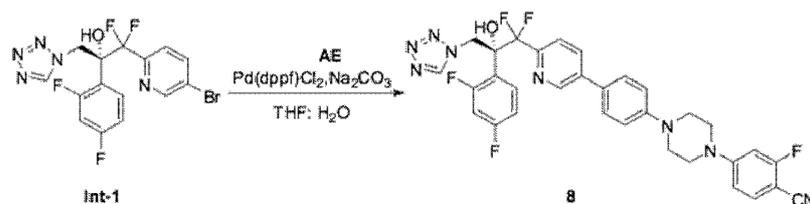
Получение 2-фтор-4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (AE)



К перемешанному раствору соединения U (400 мг, 0.11 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборон (560 мг, 2.22 ммоль) и ацетат калия (435 мг, 4.44 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 15 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (81 мг, 0.11 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения AE (300 мг, 0.73 ммоль, 67%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.76 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.45 (t, J=8.1 Гц, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Гц, 2H), 6.68 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.60 (dd, J=12.9, 2.2 Гц, 1H), 3.59-3.50 (m, 4H), 3.49-3.40 (m, 4H), 1.35 (s, 12H).

Получение (R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-фторбензонитрил (8)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.35 ммоль) в THF:H₂O (9:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение AE (141 мг, 0.35 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль). Реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре, затем Pd(dppf)Cl₂ (0.025 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением 8 (85 мг, 0.13 ммоль, 38%) в виде твердого вещества желтого цвета.

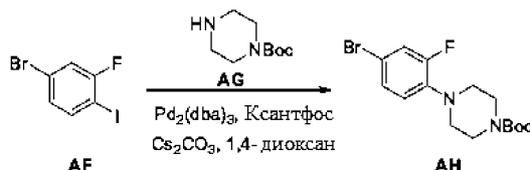
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.48-7.35 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.68 (dd, J=8.9, 2.4 Гц, 2H), 6.66-6.58 (m, 1H), 5.59 (d, J=14.3 Гц, 1H), 5.12 (d, J=14.3 Гц, 1H), 3.58-3.52 (m, 4H), 3.47-3.43 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 631.3 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 97.56%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +84.4 (c=0.1% в MeOH).

Пример 9.

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил (9).

Получение трет-бутил 4-(4-бром-2-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилата (AH)

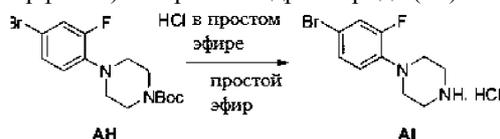


К перемешанному раствору 4-бром-2-фтор-1-иодбензола AF (2.5 г, 8.30 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) в атмосфере аргона добавили трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (AG, 1.8 г, 9.96 ммоль), Ксантфос (240 мг, 0.41 ммоль) и карбонат цезия (4 г, 12.45 ммоль). Реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре, затем Pd₂(dba)₃ (379 мг, 0.41 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические

ские экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% EtOAc /гексан) с получением соединения АН (1.3 г, 3.63 ммоль, 44%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 7.84-7.77 (m, 1H), 7.51-7.36 (m, 1H), 7.00 (t, $J=9.0$ Гц, 1H), 3.47-3.45 (m, 4H), 3.00-2.88 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

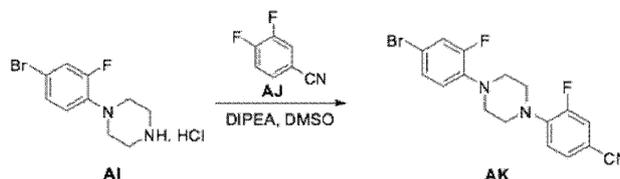
Получение 1-(4-бром-2-фторфенил)пиперазин гидрохлорида (АI)



К перемешанному раствору соединения АН (1.3 г, 3.62 ммоль) в диэтиловом простом эфире (20 мл) в атмосфере аргона добавили 1.0 М HCl в Et_2O (7.2 мл, 7.29 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Осажденное твердое вещество отфильтровали, промыли диэтиловым простым эфиром (3×10 мл) и высушили при пониженном давлении с получением соединения АI (700 мг, 2.38 ммоль, 70%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.36 (brs, 1H), 7.49 (dd, $J=12.1, 2.3$ Гц, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.06 (t, $J=9.1$ Гц, 1H), 4.65 (brs, 8H).

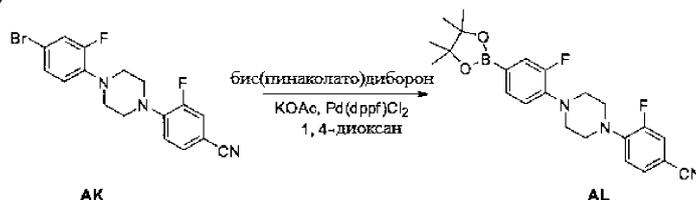
Получение 4-(4-(4-бром-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила (АК)



К перемешанному раствору 3,4-дифторбензонитрила АJ (300 мг, 2.15 ммоль) в DMSO (10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение АI (612 мг, 2.37 ммоль) и диизопропилэтиламин (1.1 мл, 6.47 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc /гексан) с получением соединения АК (350 мг, 0.92 ммоль, 43%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 7.73 (dd, $J=13.3, 1.7$ Гц, 1H), 7.60 (dd, $J=8.5, 1.6$ Гц, 1H), 7.47 (dd, $J=12.3, 2.2$ Гц, 1H), 7.33 (dd, $J=8.7, 1.4$ Гц, 1H), 7.19 (t, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.05 (t, $J=9.1$ Гц, 1H), 3.36-3.32 (m, 4H), 3.21-3.12 (m, 4H).

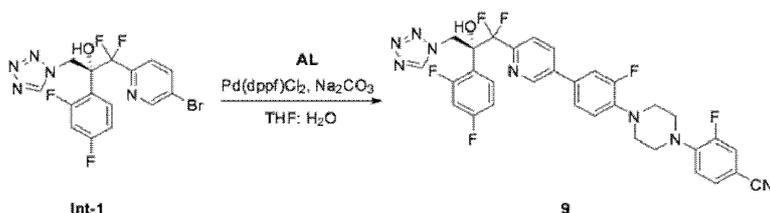
Получение 3-фтор-4-(4-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (АL)



К перемешанному раствору соединения АК (300 мг, 0.80 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (322 мг, 1.26 ммоль) и ацетат калия (233 мг, 2.38 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (58 мг, 0.08 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% EtOAc /гексан) с получением соединения АL (250 мг, 0.58 ммоль, 63%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.73 (dd, $J=13.3, 1.9$ Гц, 1H), 7.60 (dd, $J=8.5, 1.7$ Гц, 1H), 7.42 (dd, $J=7.9, 1.3$ Гц, 1H), 7.29 (dd, $J=13.5, 1.2$ Гц, 1H), 7.20 (t, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.08 (t, $J=8.4$ Гц, 1H), 3.37-3.32 (m, 4H), 3.26-3.21 (m, 4H), 1.28 (s, 12H).

Получение (R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила (9)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4: 1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение AL (177 мг, 0.41 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением 9 (120 мг, 0.18 ммоль, 53%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

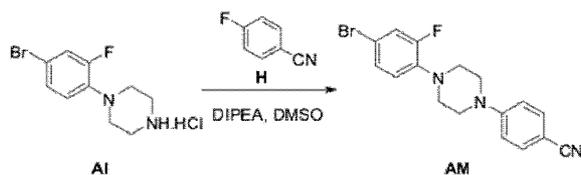
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.78-7.68 (1H, 2H), 7.61 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.51 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 3H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.7 Гц, 1H), 3.40-3.34 (m, 4H), 3.28-3.24 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 649.2 [M-H]⁺; ВЭЖХ: 96.43%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +136.0 (c=0.1% в MeOH).

Пример 10.

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (10).

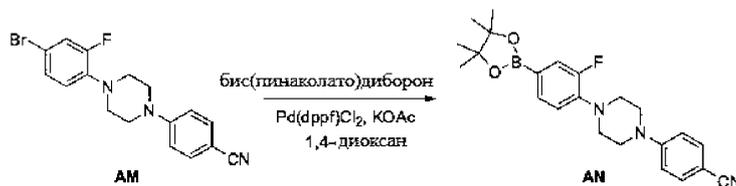
Получение 4-(4-(4-бром-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (AM)



К перемешанному раствору соединения AI (700 мг, 2.71 ммоль) в DMSO (5 мл) в атмосфере аргона добавили диизопропилэтиламин (1.4 мл, 8.13 ммоль) и 4-фторбензонитрил H (360 мг, 2.98 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения AM (380 мг, 1.05 ммоль, 39%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.61 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.47 (dd, J=12.2, 2.2 Гц, 1H), 7.33 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.08 (d, J=9.1 Гц, 2H), 7.03 (d, J=9.2 Гц, 1H), 3.53-3.46 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, 4H).

Получение 4-(4-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (AN)

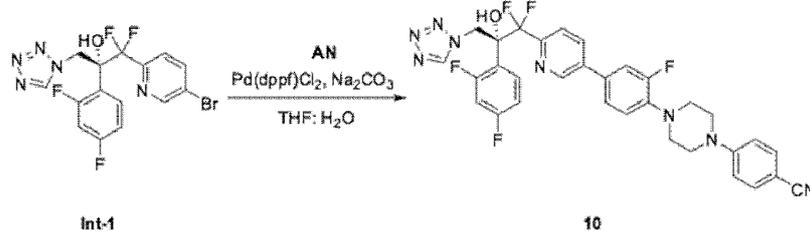


К перемешанному раствору соединения AM (380 мг, 1.05 ммоль) в 1, 4-диоксане (15 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (535 мг, 2.11 ммоль) и ацетат калия (415 мг, 4.23 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 15 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (77 мг, 0.10 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением со-

единения AN (200 мг, 0.50 ммоль, 47%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 7.61 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.42 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.29 (d, $J=13.6$ Гц, 1H), 7.10-7.04 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.26-3.16 (m, 4H), 1.28 (s, 12H).

Получение (R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (10)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (8: 2, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение AN (169 мг, 0.41 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% Ацетон/гексан) с получением 10 (100 мг, 0.15 ммоль, 47.6%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

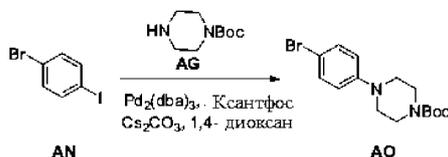
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.22 (d, $J=10.1$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.63-7.57 (m, 3H), 7.49 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.29-7.15 (m, 4H), 7.09 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 6.92-6.86 (m, 1H), 5.65 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.10 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 3.52-3.50 (m, 4H), 3.23-3.21 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 633.5 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 97.53%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{19}$: +44.1 (c=0.1% в MeOH).

Пример 11.

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил (11).

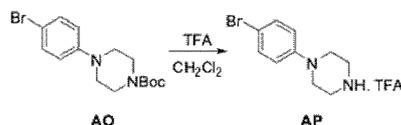
Получение трет-бутил 4-(4-бромфенил)пиперазин-1-карбоксилата (АО)



К перемешанному раствору 1-бром-4-иодбензола AN (1 г, 3.53 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере аргона добавили трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат AG (750 мг, 4.02 ммоль), карбонат цезия (1.65 г, 5.06 ммоль) и Ксантфос (160 мг, 0.27 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd₂(dba)₃ (87.5 мг, 0.09 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили водой (50 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% EtOAc/гексан) с получением соединения АО (700 мг, 2.05 ммоль, 58%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.35 (d, $J=10.4$ Гц, 2H), 6.79 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 3.60-3.54 (m, 4H), 3.14-3.06 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

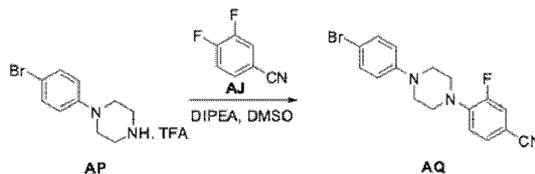
Получение 1-(4-(4-бромфенил)-114-пиперазин-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (AP)



К перемешанному раствору соединения АО (700 мг, 2.05 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) в атмосфере аргона добавили трифторуксусную кислоту (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Летучие соединения концентрировали при пониженном давлении. Остаток промыли диэтиловым простым эфиром (2×20 мл) с получением соединения AP (500 мг, 1.41 ммоль,) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 8.76 (brs, 1H), 7.40 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 6.96 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 3.38-3.31 (m, 4H), 3.26-3.20 (m, 4H).

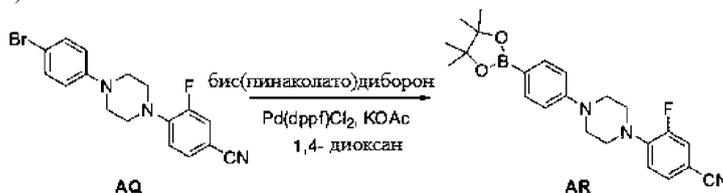
Получение 4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила (AQ)



К перемешанному раствору соединения AP (100 мг, 0.71 ммоль) в DMSO (1 мл) в атмосфере аргона добавили диизопропилэтиламин (0.39 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (10 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc/гексан) с получением соединения AQ (200 мг, 0.55 ммоль, 77%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.49-7.37 (m, 3H), 7.33 (dd, $J=12.6, 1.9$ Гц, 1H), 7.07-6.95 (m, 3H), 3.52-3.36 (m, 8H).

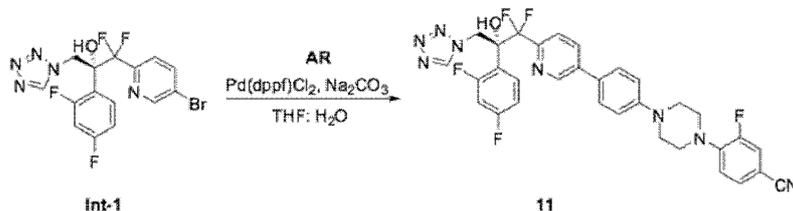
Получение 3-фтор-4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (AR)



К перемешанному раствору соединения AQ (200 мг, 0.55 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (225 мг, 0.88 ммоль), ацетат калия (163 мг, 1.66 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (40.5 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали через слой целита. Фильтрат разбавили водой (50 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc/гексан) с получением соединения AR (180 мг, 0.44 ммоль, 80%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 7.73 (dd, $J=13.4, 1.9$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.18 (t, $J=8.7$ Гц, 1H), 6.96 (t, $J=8.0$ Гц, 2H), 3.40-3.36 (m, 4H), 3.35-3.32 (m, 4H), 1.24 (s, 12H).

Получение (R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиримидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила (11)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4: 1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение AR (170 мг, 0.41 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25.4 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (10 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением 11 (60 мг, 0.09 ммоль, 27%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=8.3, 2.2$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=13.4, 1.9$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.61 (dd, $J=8.4, 1.6$ Гц, 1H), 7.48 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.32-7.16 (m, 4H), 7.13

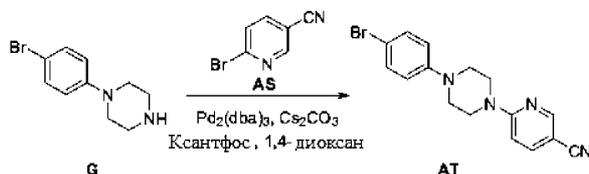
(d, J=9.0 Гц, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.3 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.3 Гц, 1H), 3.41-3.35 (m, 8H);

MS (ESI): m/z 633.5 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.31%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +155.4 (c=0.1% в MeOH).

Пример 12.

(R)-6-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)никотинитрил (12).

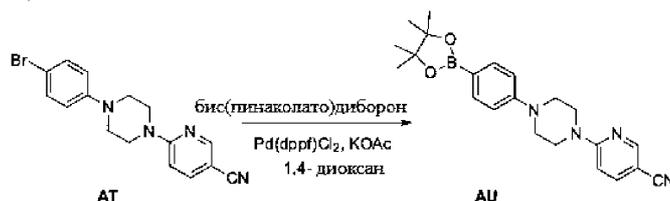
Получение 6-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)никотинитрила (AT)



К перемешанному раствору соединения G (1.0 г, 4.14 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) в атмосфере аргона добавили 6-бромникотинитрил AS (1.1 г, 6.22 ммоль), Ксантифос (647 мг, 1.12 ммоль) и карбонат цезия (4.0 г, 12.44 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd₂(dba)₃ (38 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc/гексан) с получением соединения AT (700 мг, 2.04 ммоль, 38%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.51 (s, 1H), 7.88 (dd, J=9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.99 (d, J=9.3 Гц, 1H), 6.94 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.84-3.77 (m, 4H), 3.28-3.22 (m, 4H).

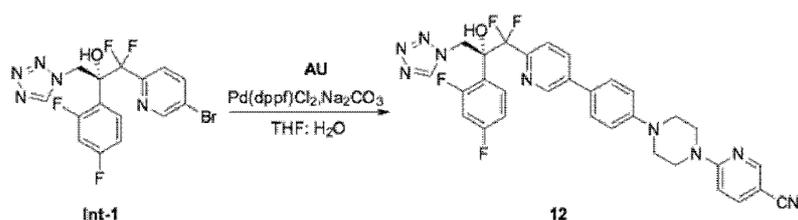
Получение 6-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)никотинитрила (AU)



К перемешанному раствору соединения AT (700 мг, 2.04 ммоль) в 1,4-диоксане (70 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (826 мг, 3.26 ммоль) и ацетат калия (600 мг, 6.12 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (150 мг, 0.20 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc/гексан) с получением соединения AU (700 мг, 1.79 ммоль, 88%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.51 (s, 1H), 7.88 (dd, J=9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8.1 Гц, 2H), 6.98 (d, J=9.3 Гц, 1H), 6.94 (d, J=8.7 Гц, 2H), 3.84-3.78 (m, 4H), 3.38-3.33 (m, 4H), 1.26 (s, 12H).

Получение (R)-6-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)никотинитрила (12)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение AU (162.5 мг, 0.41 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (25.3 мг, 0.03 ммоль)

добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения 12 (80 мг, 0.13 ммоль, 37%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

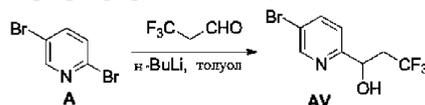
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.87 (dd, J=9.0, 2.3 Гц, 1H), 7.68 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.46 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.10 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.99 (d, J=9.0 Гц, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.65 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.09 (d, J=14.7 Гц, 1H), 3.87-3.79 (m, 4H), 3.40-3.32 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 616.1 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 94.61%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +56.0 (c=0.1% в MeOH).

Пример 13, 13-Fr-I, и 13-Fr-II.

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-Дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (13).

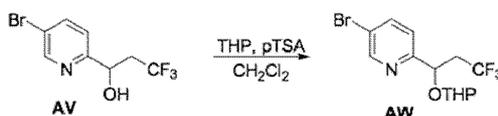
1-(5-Бромпиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (AV)



К перемешанному раствору A (7.5 г, 3.16 ммоль) в толуоле (150 мл) в атмосфере аргона добавили n-BuLi (17.8 мл, 2.84 ммоль, 1.6 М в гексане) при -78°C и перемешивали в течение 45 мин. Затем раствор 3,3,3-трифторпропаналя (3.27 мл, 3.79 ммоль) добавили к реакционной смеси при -78°C и перемешивали в течение еще 1.5 ч. Реакцию погасили водным раствором хлорида аммония (1 л) и экстрагировали с помощью этилацетата (2×1.0 л). Объединенные органические слои промыли водой (2×1.0 л), соляным раствором (2×1.0 л), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очистили посредством колоночной хроматографии (SiO₂, 100-200 меш; элюент: 8% EtOAc/гексан) с получением соединения AV (4.6 г, 17.03 ммоль, 27%) в виде сиропа бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.64 (s, 1H), 7.87 (dd, J=8.1, 2.3 Гц, 1H), 7.31 (d, J=8.1 Гц, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 3.58 (d, J=6.4 Гц, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.60-2.47 (m, 1H).

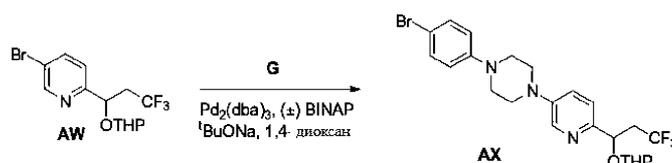
5-Бром-2-(3,3,3-трифтор-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропил)пиридин (AW)



К перемешанному раствору соединения AV (4.6 г, 17.03 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) в атмосфере аргона добавили п-толуолсульфоновую кислоту (80 мг, 0.42 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (2.5 мл, 20.44 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (500 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×500 мл). Объединенные органические слои промыли водой (2×500 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очистили посредством колоночной хроматографии (SiO₂, 100-200 меш; элюент: 5% EtOAc/гексан) с получением соединения AW (4.6 г, 12.99 ммоль, 76%) в виде бесцветного сиропа.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.68 (s, 0.5H), 8.61 (s, 0.5H), 7.83 (d, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.50 (d, J=8.7 Гц, 0.5H), 7.28 (d, J=8.1 Гц, 0.5H), 5.15-5.12 (m, 0.5H), 4.83-4.79 (m, 0.5H), 3.98-3.76 (m, 1H), 3.63-3.42 (m, 2H), 2.83-2.56 (m, 2H), 1.91-1.51 (m, 6H).

1-(4-Бромфенил)-4-(6-(3,3,3-трифтор-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропил)пиридин-3-ил)пиперазин (AX)

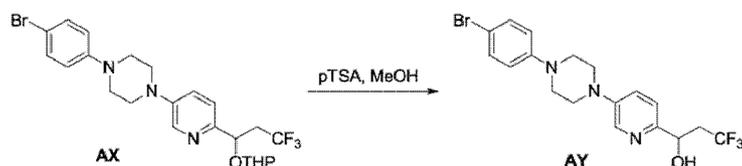


К перемешанному раствору соединения AW (4.6 г, 12.99 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) в атмосфере аргона добавили соединение G (3.7 г, 15.59 ммоль), (±)BINAP (484 мг, 0.77 ммоль), третичный бутоксид натрия (1.8 г, 19.49 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd₂(dba)₃ (237 мг, 0.25 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь

разбавили водой (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 15% EtOAc/гексан) с получением соединения AX (2.8 г, 5.44 ммоль, 42%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.37-8.28 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.7 Гц, 0.5H), 7.38 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.26-7.19 (m, 1.5H), 6.86-6.82 (m, 2H), 5.10-5.08 (m, 0.5H), 4.98-4.95 (m, 0.5H), 4.83-4.81 (m, 0.5H), 4.46-4.45 (m, 0.5H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.39-3.26 (m, 8H), 2.86-2.50 (m, 2H), 1.95-1.37 (m, 6H).

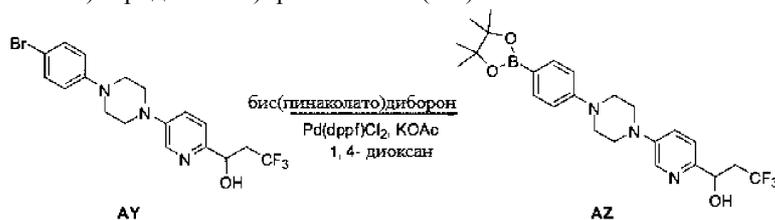
1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (AY)



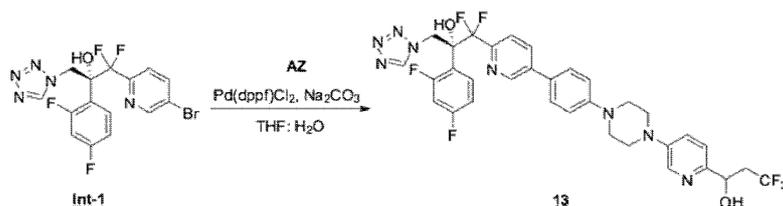
К перемешанному раствору соединения AX (2.8 г, 5.44 ммоль) в MeOH (80 мл) в атмосфере аргона добавили п-толуолсульфоновую кислоту (2 г, 10.89 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC; реакционную смесь разбавили 10%-ым раствором бикарбоната натрия (500 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×500 мл). Объединенные органические слои промыли водой (2×500 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очистили посредством колоночной хроматографии (SiO₂, 100-200 меш; элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения AY (1.8 г, 4.18 ммоль, 77%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.28 (d, J=2.3 Гц, 1H), 7.38 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.6 Гц, 1H), 6.85 (d, J=9.3 Гц, 2H), 5.07-4.97 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.42-3.23 (m, 8H), 2.68-2.46 (m, 2H).

Получение 3,3,3-трифтор-1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-1-ола (AZ).



Получение 1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ола (13)

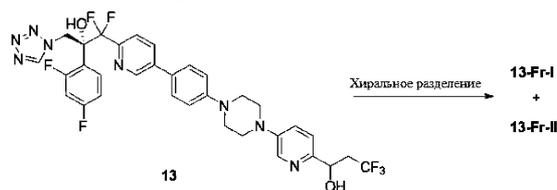


К перемешанному раствору Int-1 (55 мг, 0.11 ммоль) в THF:H₂O (4: 1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение AZ (50 мг, 0.11 ммоль) и карбонат натрия (36.6 мг, 0.34 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 15 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (8.4 мг, 0.01 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/CH₂Cl₂) с последующей препаративной ВЭЖХ с получением 13 (20 мг, 0.03 ммоль, 24%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.14 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.67 (d, J=15.0 Гц, 1H), 5.11 (d, J=15.0 Гц, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 4H), 3.37-3.34 (m, 4H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H);

MS (ESI): m/z 703.3 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 94.22%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +53.9 (c=0.1% в MeOH).

Подробное описание хиральной препаративной ВЭЖХ для 13-Fr-I и 13-Fr-II.



13 (300 мг, 0.42 ммоль) разделили посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с нормальной фазой (Chiralpak IC®, 250×20 мм, 5μ; применяя (А) CH₂Cl₂: (В) IPA:DEA (50:50:0.1) в качестве подвижной фазы; скорость потока: 20 мл/мин) с получением 13-Fr-I (40 мг) и 13-Fr-II (50 мг).

13-Fr-I: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.14 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.67 (d, J=15.0 Гц, 1H), 5.11 (d, J=15.0 Гц, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 4H), 3.37-3.34 (m, 4H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H);

MS (ESI): m/z 703.6 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.14%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 100%, R_t=11.37 мин (CHIRALPAK-IC®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (А) CH₂Cl₂: (В) IPA:DEA (80:20) (50:50:0.1); скорость потока: 0.8 мл/мин); оптическое вращение [α]_D¹⁹: +70.4 (C=0.1% в MeOH).

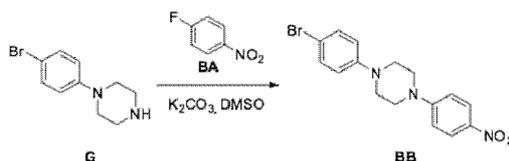
13-Fr-II: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.14 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.67 (d, J=15.0 Гц, 1H), 5.11 (d, J=15.0 Гц, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 4H), 3.37-3.34 (m, 4H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H);

MS (ESI): m/z 703.6 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.67%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 99.61%, R_t=7.32 мин (CHIRALPAK-IC®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (А) CH₂Cl₂: (В) IPA:DEA (80:20) (50:50:0.1); скорость потока: 0.8 мл/мин); оптическое вращение [α]_D¹⁹: +46.4 (C=0.1% в MeOH).

Пример 14.

(R)-1-(5-(4-(4-(4-аминофенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (14).

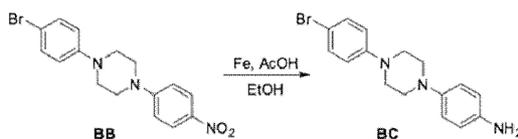
Получение 1-(4-бромфенил)-4-(4-нитрофенил)пиперазина (BB)



К перемешанному раствору 1-(4-бромфенил)пиперазина G (5.0 г, 20.74 ммоль) в DMSO (50 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (5.72 г, 41.48 ммоль) и 1-фтор-4-нитробензол BA (2.42 мл, 22.82 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (100 мл) с получением твердое вещество, которое отфильтровали, промыли водой (50 мл) и высушили при пониженном давлении. Твердое вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения BB (4.0 г, 11.05 ммоль, 53%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.18 (d, J=9.3 Гц, 2H), 7.46 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.02 (d, J=8.4 Гц, 2H), 6.90 (d, J=9.3 Гц, 2H), 3.76-3.65 (m, 4H), 3.45-3.36 (m, 4H).

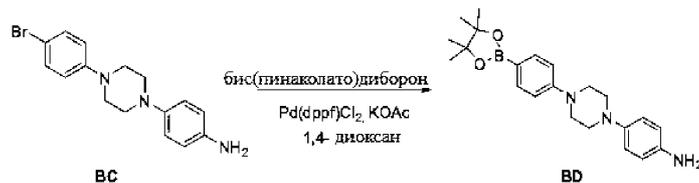
Получение 4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)анилина (BC)



К перемешанному раствору соединения BB (4.0 г, 11.05 ммоль) в EtOH:AcOH (1: 1, 80 мл) в атмосфере аргона добавили Fe порошок (4.4 г, 78.67 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь отфильтровали, фильтрат разбавили насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% Ацетон/гексан) с получением соединения BC (2.5 г, 7.53 ммоль, 69%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.36 (d, $J=7.7$ Гц, 2H), 6.94 (d, $J=9.1$ Гц, 2H), 6.74 (d, $J=7.6$ Гц, 2H), 6.51 (d, $J=7.6$ Гц, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.27-3.21 (m, 4H), 3.06-2.99 (m, 4H).

Получение 4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)анилина (BD)

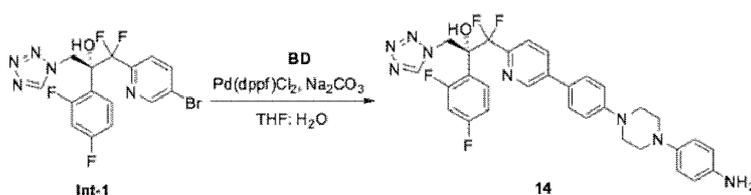


К перемешанному раствору соединения BC (300 мг, 0.90 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (365 мг, 1.44 ммоль) и ацетат калия (265 мг, 2.71 ммоль) при комнатной температуре.

Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (66 мг, 0.09 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения BD (210 мг, 0.55 ммоль, 61%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.53 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 6.95 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 6.74 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.51 (d, $J=7.4$ Гц, 2H), 4.59 (brs, 2H), 3.35-3.30 (m, 4H), 3.18-2.97 (m, 4H), 1.26 (s, 12H).

Получение (R)-1-(5-(4-(4-(4-аминофенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ола (14)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4: 1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BD (158 мг, 0.41 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 15 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (25.4 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 14 (80 мг, 0.13 ммоль, 38%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

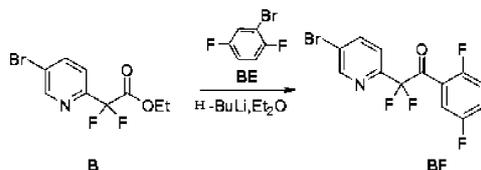
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.14 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (dd, $J=8.3, 2.3$ Гц, 1H), 7.69 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.48 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.12 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.76 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.52 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 5.67 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=14.9$ Гц, 1H), 4.60 (brs, 2H), 3.39-3.33 (m, 4H), 3.09-3.03 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 605.1 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 94.41%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +55.3 (c=0.1% в MeOH).

Пример 15(-) и 15(+).

(+)- и (-)-2-(2,5-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (15).

Получение 2-(5-бромпиридин-2-ил)-1-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтан-1-она (BF)

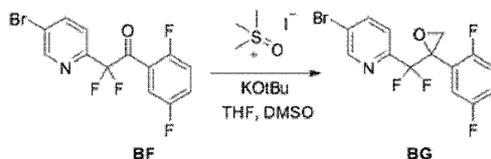


К перемешанному раствору 2-бром-1,4-дифторбензола BE (15.2 г, 80.35 ммоль) в диэтиловом эфире (150 мл) в атмосфере аргона добавили н-бутиллитий (n-BuLi, 50.22 мл, 80.35 ммоль, 1.6M в гексане) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем соединение B (15 г, 53.57

ммоль) в диэтиловом простом эфире добавили к реакционной смеси при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение еще 90 мин. Реакцию погасили насыщенным раствором хлорида аммония (500 мл) и продукт экстрагировали с помощью этилацетата (3×500 мл). Объединенные органические слои промыли водой (300 мл), соляным раствором (300 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc /гексан) с получением соединения BF (20 г, неочищенное) в виде сиропа бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.63 (s, 1H), 8.04 (dd, $J=8.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.34-7.20 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H).

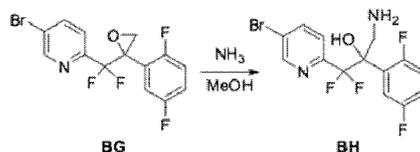
Получение 5-бром-2-((2-(2,5-дифторфенил)оксиран-2-ил)дифторметил)пиридина (BG)



К перемешанному раствору трет-бутоксид калия (7.0 г, неочищенное) в $\text{THF}:\text{DMSO}$ (2: 1, 200 мл) в атмосфере аргона добавили триметилсульфония иодид (13.9 г, 63.21 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем соединение BF (20 г, 57.47 ммоль) в THF (20 мл) добавили к реакционной смеси при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию погасили ледяной водой (150 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои промыли 10%-ым раствором тиосульфата натрия (150 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл), водой (150 мл), соляным раствором (150 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc /гексан) с получением соединения BG (10 г, 27.62 ммоль) в виде сиропа бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.73 (s, 1H), 7.90 (dd, $J=8.4, 2.2$ Гц, 1H), 7.40 (dd, $J=8.4, 0.6$ Гц, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.06-6.93 (m, 2H), 3.44 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H).

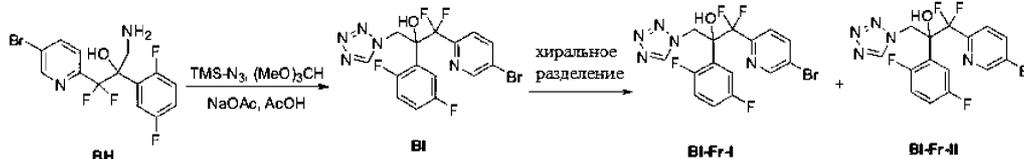
Получение 3-амино-1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(2,5-дифторфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола (BH)



К соединению BG (5.0 г, 138.12 ммоль) в MeOH (5 мл) в автоклаве добавили метанольный аммиак (30 мл) при -78°C . Температуру медленно подняли до 50°C и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Летучие соединения удалили при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc /гексан) с получением соединения BH (5.0 г, 13.22 ммоль, 47%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.63 (s, 1H), 7.87 (dd, $J=8.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 3.89 (d, $J=13.6$, 1H), 3.67 (brs, 2H), 3.35 (d, $J=13.9$ Гц, 1H).

Получение 1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(2,5-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ола (BI-Fr-I и BI-Fr-II)



К перемешанному раствору соединения BH (4.0 г, 10.58 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) в атмосфере аргона добавили триметилортоформиат (2.96 г, 28.57 ммоль) и ацетат натрия (820 мг, 10.58 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин, триметилсилилазид (TMS-N_3 , 2.77 мл, 22.22 ммоль) добавили к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавили 10%-ым раствором бикарбоната натрия (200 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Отделенный органический слой промыли соляным раствором (100 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc /гексан) с получением соединения BI (3 г, 6.94 ммоль, 69%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.74 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=8.4, 2.1$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 7.00-6.87 (m, 2H), 5.60 (d, $J=14.3$ Гц, 1H), 5.13 (d, $J=14.3$ Гц, 1H).

Подробное описание хиральной препаративной ВЭЖХ для энантимеров VI-Fr-I и VI-Fr-II.

Энантимеры VI (600 мг, 1.40 ммоль) разделили посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с нормальной фазой (Chiralpak IC®, 250×20 мм, 5μ; применяя (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (80:20) (A:B=75:25) в качестве подвижной фазы; скорость потока: 20 мл/мин) с получением 200 мг каждого VI-Fr-I и VI-Fr-II.

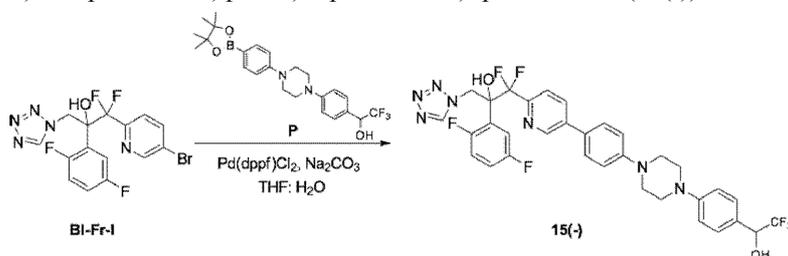
Аналитические данные для VI-FR-I: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 1H), 5.64 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.08 (d, J=14.7 Гц, 1H);

MS (ESI): m/z 432.2 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.59%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 100%, R_t=11.37 мин (CHIRALPAK-IC®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (80:20) (A:B=75:25); скорость потока: 1.00 мл/мин); оптическое вращение [α]_D¹⁹: +24.4 (C=0.1% в MeOH).

Аналитические данные для VI-FR-II: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 1H), 5.64 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.08 (d, J=14.7 Гц, 1H);

MS (ESI): m/z 432.2 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.23%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 100%, R_t=15.03 мин (CHIRALPAK-IC®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (80:20) (A:B=75:25); скорость потока: 1.00 мл/мин); оптическое вращение [α]_D¹⁹: -24.0 (C=0.1% в MeOH).

Получение 2-(2,5-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ола (15(-))

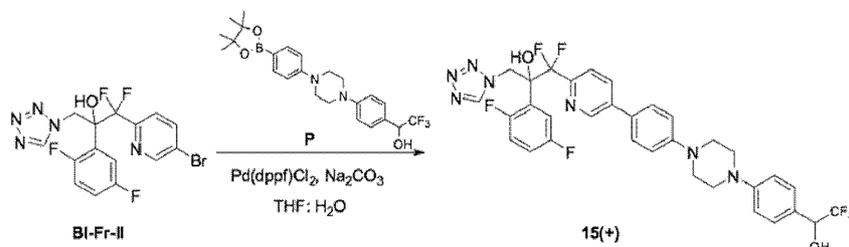


К перемешанному раствору соединения VI-Fr-I (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4: 1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение P (160 мг, 0.34 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (25.4 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (30 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 15(-) (80 мг, 0.11 ммоль, 33%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.18 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.52 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.03 (d, J=8.7 Гц, 3H), 6.61 (d, J=5.5 Гц, 1H), 5.70 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.12 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.02 (t, J=6.7 Гц, 1H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.34-3.31 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 686.4 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 95.76%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: -91.4 (c=0.1% в MeOH).

Получение 2-(2,5-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ола (15(+))



К перемешанному раствору соединения VI-Fr-II (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4: 1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение P (160 мг, 0.34 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (25.4 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (30 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и

концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 15(+) (80 мг, 0.11 ммоль, 33%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

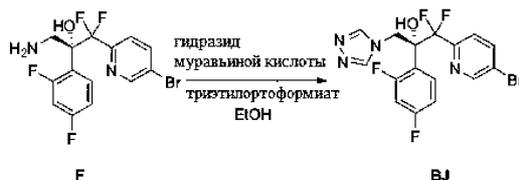
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.18 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.52 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.03 (d, J=8.7 Гц, 3H), 6.61 (d, J=5.5 Гц, 1H), 5.70 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.12 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.02 (t, J=6.7 Гц, 1H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.34-3.31 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 686.5 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 97.46%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +43.2 (c=0.1% в MeOH).

Пример 16.

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (16).

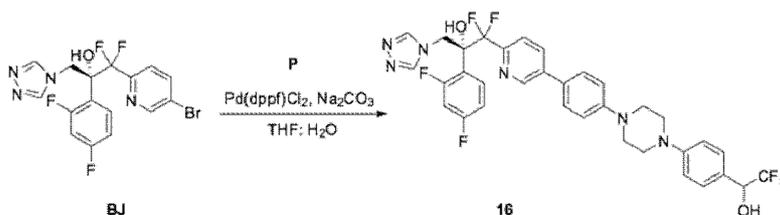
Получение (R)-]-5-бромпиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)пропан-2-ола (BJ)



К перемешанному раствору гидразида муравьиной кислоты (1.2 г, 21.22 ммоль) в EtOH (80 мл) в атмосфере аргона добавили триэтилортоформиат (6.2 г, 42.44 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 4 ч. Затем соединение F (4.0 г, 10.61 ммоль) добавили к реакционной смеси при 0°C и реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 16 ч. Летучие соединения концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили водой (200 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (200 мл), соляным раствором (100 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения BJ (2.5 г, 5.80 ммоль, 55%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.73 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.20 (dd, J=8.5, 2.4 Гц, 1H), 7.40 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 5.19 (d, J=15.5 Гц, 1H), 4.62 (d, J=15.5 Гц, 1H).

Получение (2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ола (16)



К перемешанному раствору соединения BJ (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4: 1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение P (192 мг, 0.41 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (10 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюированной с помощью 3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 16 (100 мг, 0.14 ммоль, 42%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

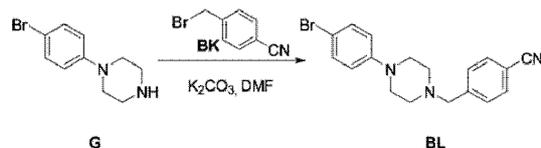
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.89 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.16 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.69 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.45 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.18-7.11 (m, 3H), 7.03 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.61 (d, J=5.5 Гц, 1H), 5.24 (d, J=15.4 Гц, 1H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.65 (d, J=15.4 Гц, 1H), 3.42-3.37 (m, 4H), 3.36-3.31 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 685.4 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 98.67%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +59.0 (c=0.1% в MeOH).

Пример 17.

(R)-4-((4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)бензонитрил (17).

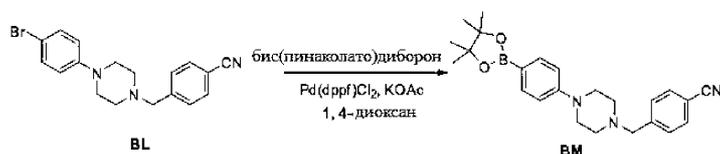
Получение 4-((4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензонитрила (BL)



К перемешанному раствору 1-(4-бромфенил)пиперазина G (1.0 г, 4.14 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (1.14 г, 8.29 ммоль) и 4-(бромметил)бензонитрил BK (890 мг, 4.56 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения BL (1.1 г, 3.09 ммоль, 75%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.64 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.57-7.47 (1H, 2H), 7.35 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.79 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.64 (brs, 2H), 3.20 (s, 4H), 2.63 (s, 4H).

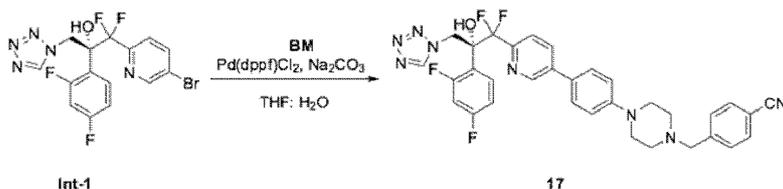
Получение 4-((4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)бензонитрила (BM)



К перемешанному раствору соединения BL (500 мг, 1.40 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (355 мг, 1.40 ммоль) и ацетат калия (412 мг, 4.21 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (103 мг, 0.14 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения BM (350 мг, 0.86 ммоль, 62%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.71 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.65 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.55 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.87 (d, J=7.9 Гц, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.68-2.62 (m, 4H), 1.32 (s, 12H).

Получение (R)-4-((4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)бензонитрила (17)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BM (167 мг, 0.41 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 70% EtOAc/гексан) с получением 17 (70 мг, 0.11 ммоль, 24%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

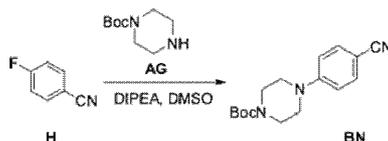
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.14 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.82 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.66 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.56 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.47 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.31-7.15 (m, 3H), 7.05 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.93-6.87 (m, 1H), 5.66 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.10 (d, J=14.6 Гц, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.28-3.22 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 629.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 95.87%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +51.2 (c=0.1% в MeOH).

Пример 18.

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (18).

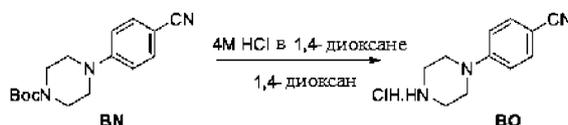
Получение трет-бутил 4-(4-цианофенил)пиперазин-1-карбоксилата (BN)



К перемешанному раствору 4-фторбензонитрила H (3.0 г, 24.79 ммоль) в DMSO (50 мл) в атмосфере аргона добавили диизопропилэтиламин (12.8 мл, 74.38 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат AG (5.0 г, 27.27 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (100 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (100 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc/гексан) с получением соединения BN (45 мг, 16.60 ммоль, 67%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.58 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.00 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.48-3.37 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

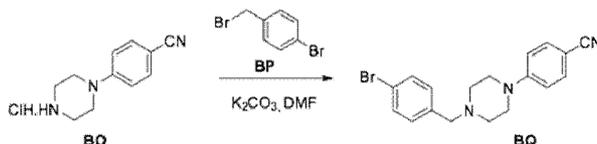
Получение 4-(пиперазин-1-ил)бензонитрил гидрохлорида (BO)



К перемешанному раствору соединения BN (2.0 г, 7.38 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере аргона добавили 4.0M HCl в 1,4-диоксане (3.7 мл, 14.76 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Летучие соединения концентрировали при пониженном давлении. Остаток промыли диэтиловым простым эфиром (2×20 мл) и высушили при пониженном давлении с получением соединения BO (1.2 г, 5.79 ммоль, 86%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.64 (d, J=10.6 Гц, 2H), 7.08 (d, J=10.6 Гц, 2H), 3.66-3.53 (m, 4H), 3.20-3.16 (m, 4H), 1.32-1.26 (m, 1H).

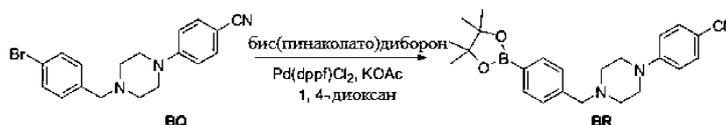
Получение 4-(4-(4-бромбензил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (BQ)



К перемешанному раствору соединения BO (500 мг, 2.24 ммоль) в DMF (25 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (928 мг, 6.72 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем 1-бром-4-(бромметил)бензол BP (616 мг, 2.46 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 15% EtOAc/гексан) с получением соединения BQ (550 мг, 1.54 ммоль, 69%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.56 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.53 (d, J=7.7 Гц, 2H), 7.29 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.00 (d, J=8.3 Гц, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.34-3.30 (m, 4H), 2.49-2.46 (m, 4H).

Получение 4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (BR)

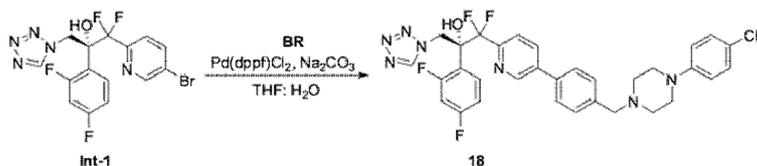


К перемешанному раствору соединения BQ (500 мг, 1.40 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) в атмосфере аргона добавили ацетат калия (412 мг, 4.21 ммоль) и бис-(пинаколато)диборан (570 мг, 2.24 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (102 мг, 0.14 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили

водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc/гексан) с получением соединения BR (375 мг, 0.93 ммоль, 60%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.63 (d, J=7.8 Гц, 2H), 7.55 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.33 (d, J=7.8 Гц, 2H), 6.98 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.30 (s, 4H), 2.50-2.43 (m, 4H), 1.27 (s, 12H).

Получение (R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (18)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4: 1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BR (168 мг, 0.41 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 60% EtOAc/гексан) с получением 18 (60 мг, 0.09 ммоль, 27%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

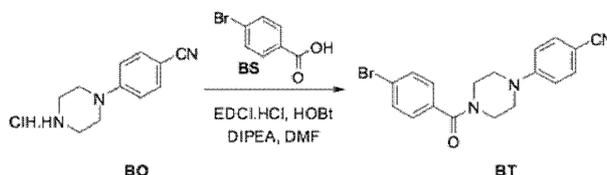
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.57-7.45 (m, 6H), 7.44-7.38 (m, 1H), 6.85 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 5.57 (d, J=14.3 Гц, 1H), 5.16 (d, J=14.3 Гц, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.37-3.32 (m, 4H), 2.65-2.60 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 627.4 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 99.43%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +44.1 (c=0.1% в MeOH).

Пример 19.

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (19).

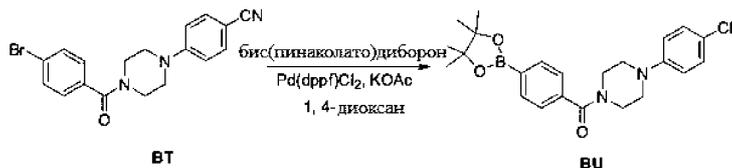
Получение 4-(4-(4-бромбензоил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (BT)



К перемешанному раствору соединения BO (122 мг, 0.54 ммоль) в DMF (4 мл) в атмосфере аргона добавили 4-бромбензойную кислоту (BS, 100 мг, 0.50 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI.HCl, 142 мг, 0.74 ммоль), гидроксисбензотриазол (HOBT, 114 мг, 0.74 ммоль) и диизопропилэтиламин (0.27 мл, 1.49 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили водой (10 мл) с получением твердое вещество, которое отфильтровали и высушили при пониженном давлении с получением соединения BT (120 мг, 0.32 ммоль, 65%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета. Соединение BT применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.67 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.61 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.41 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.02 (d, J=9.1 Гц, 2H), 3.81-3.38 (m, 8H).

Получение 4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (BU)

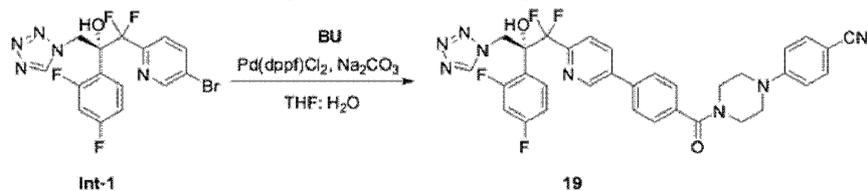


К перемешанному раствору соединения BT (120 мг, 0.32 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (132 мг, 0.52 ммоль) и ацетат калия (95.6 мг, 0.97 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (23.7 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной темпе-

ратуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения BU (60 мг, 0.14 ммоль, 44%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.75 (d, J=7.1 Гц, 2H), 7.61 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.44 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.02 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.79-3.40 (m, 8H), 1.31 (s, 12H).

Получение (R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (19)



К перемешанному раствору Int-1 (120 мг, 0.27 ммоль) в THF:H₂O (4: 1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BU (139 мг, 0.33 ммоль) и карбонат натрия (88.3 мг, 0.83 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 60% Ацетон/гексан) с получением 19 (80 мг, 0.12 ммоль, 46%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

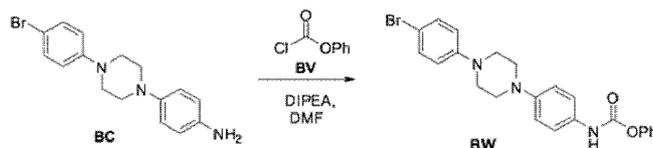
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.29 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.88 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.64-7.58 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.04 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.68 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.13 (d, J=14.7 Гц, 1H), 3.84-3.38 (m, 8H);

MS (ESI): m/z 641.2 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 93.37%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +51.0 (c=0.1% в MeOH).

Пример 20.

4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (20).

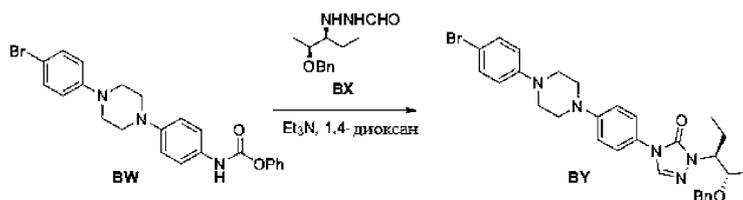
Получение Фенил (4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)карбамата (BC)



К перемешанному раствору соединения BC (100 мг, 0.30 ммоль) в DMF (1 мл) в атмосфере аргона добавили диизопропилэтиламин (0.05 мл, 0.30 ммоль) и фенил карбонохлоридат (BV, 0.04 мл, 0.36 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию погасили ледяной водой (20 мл) с получением твердое вещество. Твердое вещество отфильтровали, промыли водой (20 мл), и высушили при пониженном давлении. Затем твердое вещество растворили в изопропиловом спирте, нагрели до 60°C в течение 1 ч, охладили до комнатной температуры, отфильтровали, промыли изопропиловым спиртом (2×5 мл) и высушили при пониженном давлении с получением соединения BW (50 мг, 0.11 ммоль, 37%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.96 (brs, 1H), 7.45-7.33 (m, 6H), 7.25 (d, J=6.9 Гц, 2H), 7.20 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.02-6.94 (m, 4H), 3.29-3.19 (m, 8H).

Получение 2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она (BY)



К перемешанному раствору N-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)формогидразида BX (198 мг, 0.60 ммоль) в 1,4-диоксане (2.5 мл) в атмосфере аргона добавили триэтиламин (0.15 мл, 1.06 ммоль) и соединение BW (250 мг, 0.55 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×10 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения BY (210 мг, 0.36 ммоль, 66%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.31 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.7 Гц, 2H), 7.38 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.34 (d, J=4.3 Гц, 1H), 7.25-7.19 (1H, 2H), 7.17 (d, J=7.8 Гц, 2H), 7.12 (d, J=9.3 Гц, 2H), 6.98 (d, J=9.3 Гц, 2H), 4.53 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.27 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 8H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.22 (d, J=6.1 Гц, 3H), 0.78 (t, J=7.4 Гц, 3H).

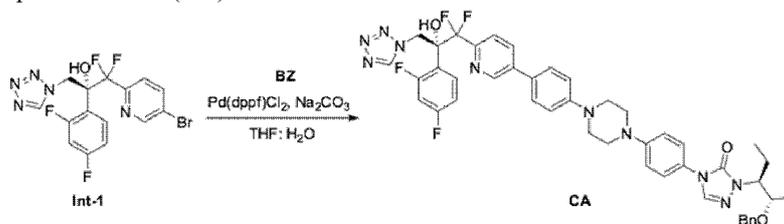
Получение 2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-она (BZ)



К перемешанному раствору соединения BY (210 мг, 0.36 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (148 мг, 0.58 ммоль) и ацетат калия (107 мг, 1.09 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 15 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (26.6 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения BZ (200 мг, 0.32 ммоль, 88%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.31 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.48 (d, J=9.1 Гц, 2H), 7.26-7.15 (m, 5H), 7.11 (d, J=9.1 Гц, 2H), 6.98 (d, J=8.8 Гц, 2H), 4.53 (d, J=11.8 Гц, 1H), 4.27 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 8H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.27 (s, 12H), 1.22 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.78 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Получение 2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1',2,4-триазол-3-она (CA)

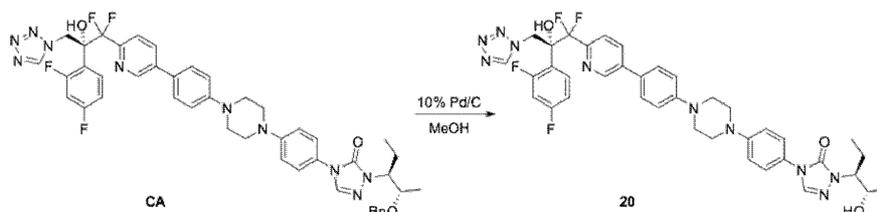


К перемешанному раствору Int-1 (130 мг, 0.30 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BZ (225 мг, 0.36 ммоль) и карбонат натрия (96 мг, 0.90 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc

(2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения CA (115 мг, 0.13 ммоль, 45%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.71 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.49 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.44 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.31-7.11 (m, 12H), 6.95-6.87 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.5 Гц, 1H), 5.12 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.54 (d, J=11.8 Гц, 1H), 4.27 (d, J=11.8 Гц, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 8H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.79 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Получение 4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она (20)



К перемешанному раствору соединения CA (115 мг, 0.13 ммоль) в MeOH (1.5 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (27 мг) и 5.0 TV HCl (0.2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч в атмосфере водорода (50 пси). Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с последующей препаративной TLC (элюент: 3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 20 (55 мг, 0.07 ммоль, 54%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

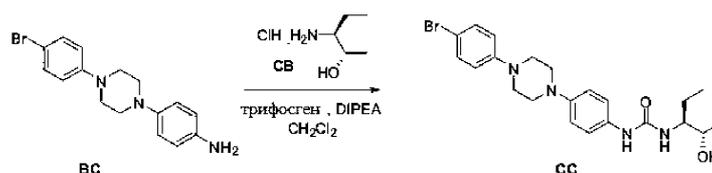
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.2, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.53 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 5H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.67 (d, J=4.9 Гц, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 8H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.12 (d, J=5.9 Гц, 3H), 0.74 (t, J=7.3 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 759.3 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 96.66%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +42.5 (c=0.1% в MeOH).

Пример 21.

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)мочевина (21).

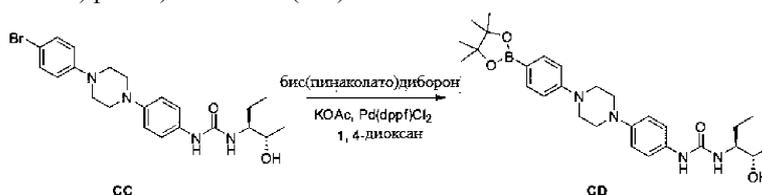
Получение 1-(4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)мочевины (CC)



К перемешанному раствору трифосгена (156 мг, 0.52 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BC (500 мг, 1.50 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 мл) и диизопропилэтиламин (0.83 мл, 4.51 ммоль) медленно за 5 мин. Затем (2S,3S)-3-аминопентан-2-ол гидрохлорид (CB, 523 мг, 3.76 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию погасили раствором лимонной кислоты (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения CC (320 мг, 0.70 ммоль, 46%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.31 (s, 1H), 7.36 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.25 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.95 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.88 (d, J=9.0 Гц, 2H), 5.74 (d, J=9.0 Гц, 1H), 4.70 (d, J=4.3 Гц, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 4H), 3.19-3.12 (m, 4H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.86 (t, J=7.4 Гц, 3H).

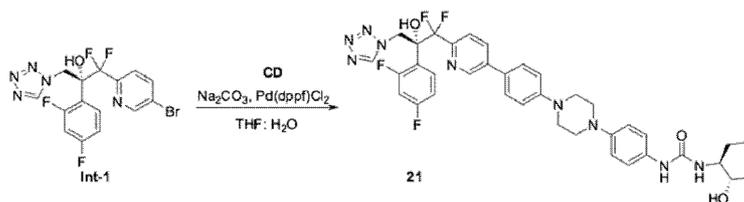
Получение 1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-3-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)мочевины (CD)



К перемешанному раствору соединения CC (320 мг, 0.69 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (282 мг, 1.11 ммоль) и ацетат калия (204 мг, 2.08 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 15 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (50.7 мг, 0.70 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения CD (220 мг, 0.43 ммоль, 62%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.29 (s, 1H), 7.52 (d, J=6.5 Гц, 2H), 7.23 (d, J=7.8 Гц, 2H), 6.95 (d, J=7.7 Гц, 2H), 6.87 (d, J=6.4 Гц, 2H), 5.73 (d, J=9.3 Гц, 1H), 4.68 (d, J=4.0 Гц, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 5H), 3.16-3.10 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.25 (s, 12H), 1.00 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.84 (t, J=7.4 Гц, 3H).

Получение 1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)мочевины (21)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение CD (212 мг, 0.41 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (25.3 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с последующей препаративной ВЭЖХ с получением 21 (90 мг, 0.12 ммоль, 35%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

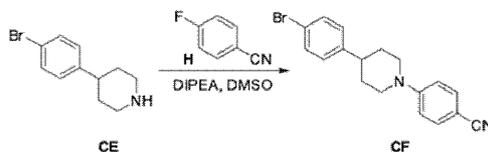
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.4, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.33-7.24 (m, 4H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.9 Гц, 1H), 6.93-6.89 (m, 3H), 5.76 (d, J=9.2 Гц, 1H), 5.67 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.9 Гц, 1H), 4.72 (d, J=4.0 Гц, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 4H), 3.19-3.17 (m, 4H), 1.57-1.46 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.86 (t, J=7.4 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 734.2 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 95.25%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +33.7 (c=0.1% в MeOH).

Пример 22.

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (22).

Получение 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)бензонитрила (CF)

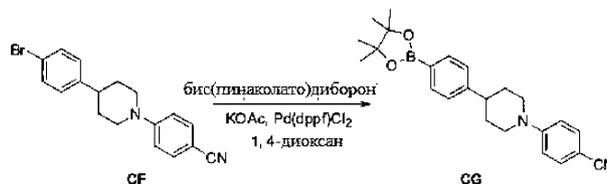


К перемешанному раствору 4-(4-бромфенил)пиперидина CE (500 мг, 2.08 ммоль) в DMSO (5 мл) в атмосфере аргона добавили диизопропилэтиламин (1.1 мл, 6.24 ммоль) и 4-фторбензонитрил H (302 мг, 2.50 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч.

Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили ледяной водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения CF (400 мг, 1.17 ммоль, 43%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.57 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.48 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.23 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.05 (d, J=9.1 Гц, 2H), 4.08-4.04 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H).

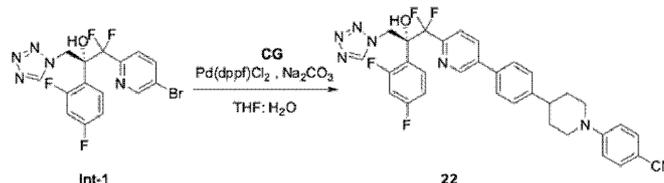
Получение 4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)бензонитрила (CG)



К перемешанному раствору соединения CF (400 мг, 1.17 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (595 мг, 2.35 ммоль), ацетат калия (460 мг, 4.70 ммоль), и Pd(dppf)Cl₂ (85 мг, 0.11 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (30 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промыли водой (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения CG (380 мг, 0.97 ммоль, 84%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.61 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.57 (d, J=9.1 Гц, 2H), 7.26 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.05 (d, J=9.1 Гц, 2H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 2H), 1.28 (s, 12H).

Получение (R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)бензонитрила (22)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (3:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение CG (161 мг, 0.41 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением 22 (100 мг, 0.16 ммоль, 47%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

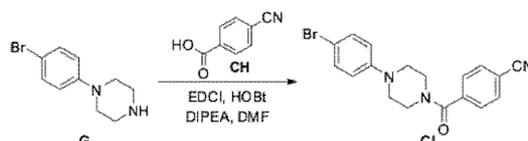
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.98 (dd, J=8.1, 2.0 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.52 (t, J=8.2 Гц, 4H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.37 (d, J=8.1 Гц, 2H), 6.92 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 5.58 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.15 (d, J=14.2 Гц, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H);

MS (ESI): m/z 614.1 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 98.61%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +45.9 (c=0.1% в MeOH).

Пример 23.

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-карбонил)бензонитрил (23).

Получение 4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-карбонил)бензонитрила (CI)

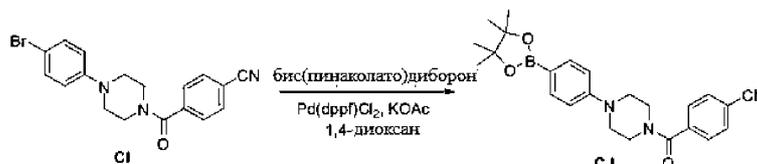


К перемешанному раствору 4-цианобензойной кислоты CH (300 мг, 2.04 ммоль) в DMF (10 мл) в

атмосфере аргона добавили 1-(4-бромфенил)пиперазин G (541 мг, 2.24 ммоль), EDCI.HCl (584 мг, 3.06 ммоль), HOBT (468 мг, 3.06 ммоль) и диизопропилэтиламин (1.12 мл, 6.12 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения CI (400 мг, 1.08 ммоль, 53%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.74 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.54 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.37 (d, J=9.1 Гц, 2H), 6.79 (d, J=9.0 Гц, 2H), 4.00-3.85 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.33-3.04 (m, 4H).

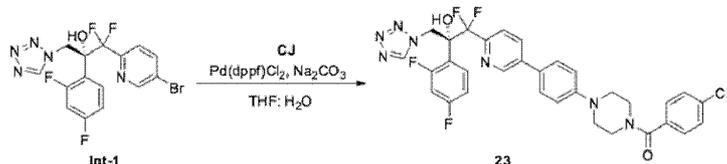
Получение 4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбонил)бензонитрила (CJ)



К перемешанному раствору соединения CI (400 мг, 1.08 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (273 мг, 1.08 ммоль) и ацетат калия (317 мг, 3.24 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 15 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (79 мг, 0.10 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения CJ (320 мг, 0.76 ммоль, 71%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.76-7.72 (m, 4H), 7.53 (d, J=8.6 Гц, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Гц, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 4H), 1.33 (s, 12H).

Получение (R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-карбонил)бензонитрила (23)



К перемешанному раствору Int-1 (200 мг, 0.46 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение CJ (231 мг, 0.55 ммоль) и карбонат натрия (147 мг, 1.38 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (34 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 70% EtOAc/гексан) с получением 23 (100 мг, 0.15 ммоль, 34%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

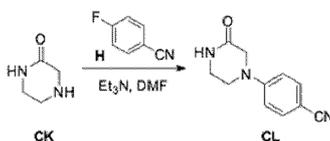
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.96 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.69 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.65 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.31-7.24 (1H, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.08 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.66 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.7 Гц, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.50-3.34 (m, 4H), 3.27-3.22 (m, 2H);

MS (ESI): m/z 641.4 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 94.92%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +48.0 (c=0.1% в MeOH).

Пример 24.

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)-3-оксопиперазин-1-ил)бензонитрил (24).

Получение 4-(3-оксопиперазин-1-ил)бензонитрила (CL)

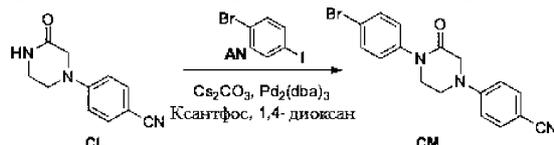


К перемешанному раствору пиперазин-2-она СК (3.0 г, 30 ммоль) в DMF (15 мл) в атмосфере аргона добавили триэтиламин (15 мл) и 4-фторбензонитрил Н (3.63 г, 30 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили ледяной водой (100 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промыли водой (100 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения CL (1.0 г, 4.97 ммоль, 16%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.18 (brs, 1H), 7.60 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.97 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H).

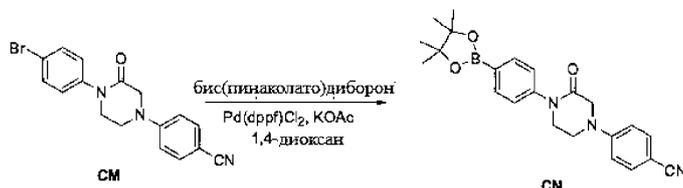
Получение 4-(4-(4-бромфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)бензонитрила (CM)



К перемешанному раствору соединения CL (1.4 г, 4.94 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили 1-бром-4-иодбензол AN (990 мг, 4.94 ммоль), карбонат цезия (3.21 г, 9.89 ммоль) и Ксантфос (200 мг, 0.34 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd₂(dba)₃ (226 мг, 0.29 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения CM (450 мг, 1.26 ммоль, 25%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.64-7.60 (m, 4H), 7.37 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.02 (d, J=9.0 Гц, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 2H).

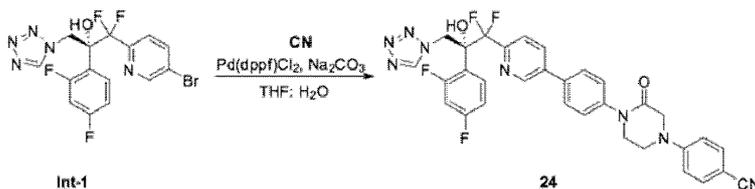
Получение 4-(3-оксо-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (CN)



К перемешанному раствору соединения CM (450 мг, 1.26 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (513 мг, 2.02 ммоль) и ацетат калия (370 мг, 3.78 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 15 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (92 мг, 0.12 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили ледяной водой (30 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения CN (250 мг, 0.62 ммоль, 49%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.71 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.63 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.43 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.01 (d, J=7.3 Гц, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 1.30 (s, 12H).

Получение (R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)-3-оксопиперазин-1-ил)бензонитрила (24)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение CN (140 мг, 0.34 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной

температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили ледяной водой (10 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 24 (40 мг, 0.06 ммоль, 18%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

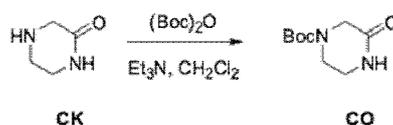
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.26 (dd, J=8.2, 2.3 Гц, 1H), 7.85 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.65 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.29-7.17 (m, 2H), 7.04 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 5.68 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.13 (d, J=14.7 Гц, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H);

MS (ESI): m/z 629 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.38%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +32.3 (c=0.1% в MeOH).

Пример 25.

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)-2-оксопиперазин-1-ил)бензонитрил (25).

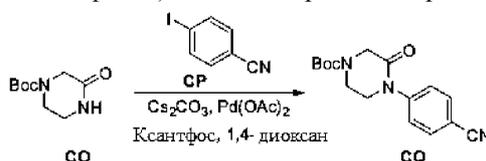
Получение трет-бутил 3-оксопиперазин-1-карбоксилата (CO)



К перемешанному раствору пиперазин-2-она СК (3 г, 30 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) в атмосфере аргона добавили триэтиламин (8.65 мл, 60 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбонат (Boc ангидрид, 8.2 мл, 36 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (100 мл) и продукт экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×100 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения CO (4 г, 20 ммоль, 66%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.90 (br s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

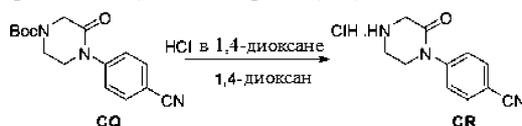
Получение трет-бутил 4-(4-цианофенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (CQ)



К перемешанному раствору соединения CO (500 мг, 2.50 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере аргона добавили 4-иодбензонитрил CP (744 мг, 3.25 ммоль), карбонат цезия (1.3 г, 4 ммоль) и Ксантфос (173 мг, 0.30 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(OAc)₂ (67 мг, 0.10 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения CQ (680 мг, 2.25 ммоль, 90%) в виде сиропа коричневого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.87 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.60 (d, J=7.7 Гц, 2H), 4.11 (brs, 2H), 3.80 (t, J=5.2 Гц, 2H), 3.68 (d, J=4.9 Гц, 2H), 1.44 (s, 9H).

Получение 4-(2-оксопиперазин-1-ил)бензонитрила (CR)

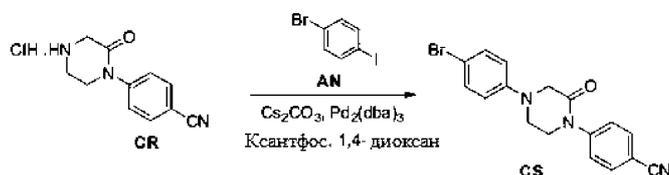


К перемешанному раствору соединения CQ (680 мг, 2.65 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере аргона добавили HCl в 1,4-диоксане (6.6 мл, 26.57 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Летучие соединения выпарили при пониженном давлении. Остаток разбавили ледяной водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концен-

трировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения CR (450 мг) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 9.76 (brs, 2H), 7.92 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.59 (d, $J=7.9$ Гц, 2H), 3.95 (t, $J=5.2$ Гц, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.53 (t, $J=5.5$ Гц, 2H).

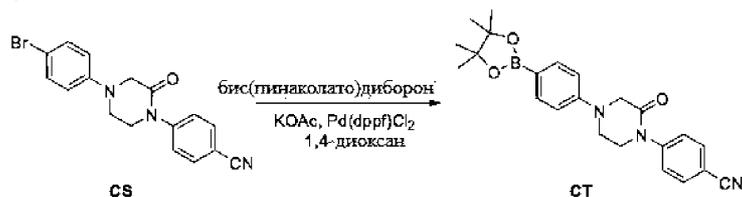
Получение 4-(4-(4-бромфенил)-2-оксопиперазин-1-ил)бензонитрила (CS)



К перемешанному раствору соединения CR (450 мг, 2.33 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) в атмосфере аргона добавили 1-бром-4-иодбензол (635 мг, 4.47 ммоль), карбонат цезия (2.1 г, 6.71 ммоль) и Ксантфос (129 мг, 0.22 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (200 мг, 0.22 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения CS (200 мг, 0.56 ммоль, 25%) в виде сиропа коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.88 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.63 (d, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.39 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 6.91 (d, $J=7.5$ Гц, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H).

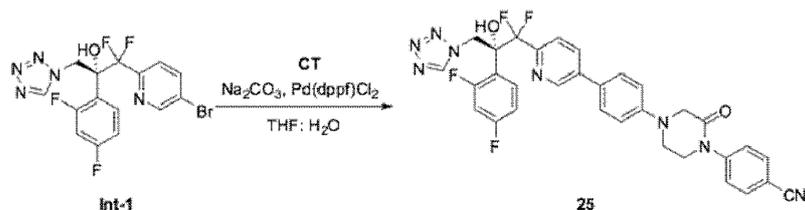
Получение 4-(2-оксо-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (СТ)



К перемешанному раствору соединения CS (200 мг, 0.56 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (284 мг, 1.12 ммоль) и ацетат калия (220 мг, 2.24 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (41 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили ледяной водой (30 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20-30% EtOAc/гексан) с получением соединения СТ (110 мг, 0.27 ммоль, 48%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.89 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.65 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.55 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 6.91 (d, $J=7.5$ Гц, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 1.23 (s, 12H).

Получение (R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)-2-оксопиперазин-1-ил)бензонитрила (25)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение СТ (140 мг, 0.34 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (38 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили ледяной водой (10 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл).

Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc /гексан) с последующими промывками диэтиловым простым эфиром:пентаном (2×5 мл) с получением 25 (40 мг, 0.06 ммоль, 18%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

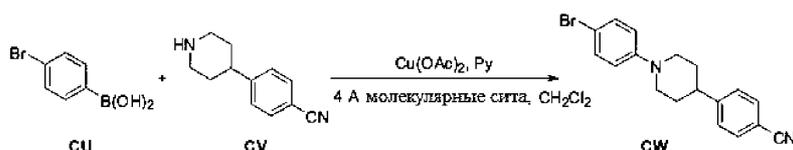
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.01 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.58-7.50 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 1H), 6.99 (d, $J=7.5$ Гц, 2H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.70-3.64 (m, 1H), 5.58 (d, $J=14.5$ Гц, 1H), 5.13 (d, $J=14.5$ Гц, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H);

MS (ESI): m/z 629.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 92.32%; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +59.0 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Пример 26.

(R)-4-(1-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)бензонитрил (26).

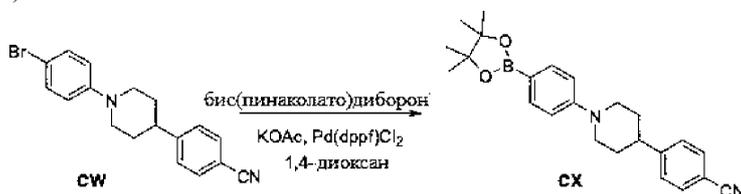
Получение 4-(1-(4-бромфенил)пиперидин-4-ил)бензонитрила (CW)



К перемешанному раствору 4-(пиперидин-4-ил)бензонитрила CV (1 г, 5.37 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавили (4-бромфенил)бороновую кислоту CU (2.1 г, 10.75 ммоль), ацетат меди (II) (1.16 г, 6.45 ммоль), 4 Å молекулярные сита (2 г) и пиридин (2.1 мл, 26.88 ммоль) в атмосфере кислорода при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (50 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc /гексан) с получением соединения CW (400 мг, 1.17 ммоль, 21%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.75 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.32 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 6.93 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 3H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H).

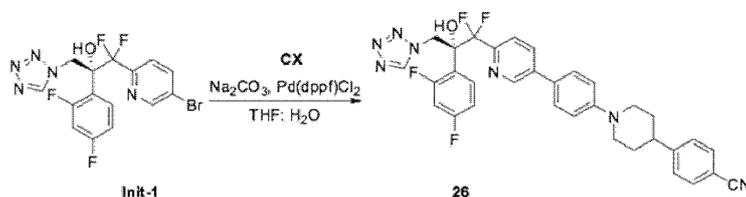
Получение 4-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-4-ил)бензонитрила (CX)



К перемешанному раствору соединения CW (300 мг, 0.88 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (356 мг, 1.41 ммоль) и ацетат калия (259.3 мг, 2.64 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (64.4 мг, 0.08 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили ледяной водой (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc /гексан) с получением соединения CX (170 мг, 0.44 ммоль, 50%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.77 (d, $J=7.2$ Гц, 2H), 7.50-7.42 (1H, 4H), 6.94 (d, $J=7.5$ Гц, 2H), 3.98-3.90 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 3H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.22 (s, 12H).

Получение (R)-4-(1-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)бензонитрила (26)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.38 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение СХ (166 мг, 0.38 ммоль) и карбонат натрия (122 мг, 1.15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (28 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили ледяной водой (10 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 1% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 26 (90 мг, 0.14 ммоль, 38%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

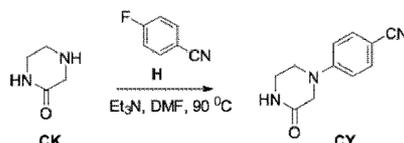
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.12 (dd, J=8.5, 2.0 Гц, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.65 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.10 (d, J=7.5 Гц, 2H), 6.91-6.88 (m, 1H), 5.65 (d, J=14.0 Гц, 1H), 5.10 (d, J=14.0 Гц, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.90-2.80 (m, 3H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H);

MS (ESI): m/z 614 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 95.07%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +143.60 (c=0.1% в MeOH).

Пример 27.

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)бензил)-3-оксопиперазин-1-ил)бензонитрил (27).

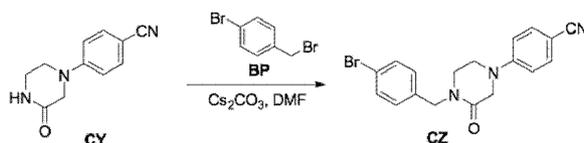
4-(3-Оксопиперазин-1-ил)бензонитрил (СУ)



К перемешанному раствору пиперазин-2-она СК (4.0 г, 40 ммоль) в DMF (50 мл) в атмосфере аргона добавили триэтиламин (17.31 мл, 120 ммоль) и H (4.84 г, 40 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения СУ (700 мг, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.16 (brs, 1H), 7.58 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.95 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 2H).

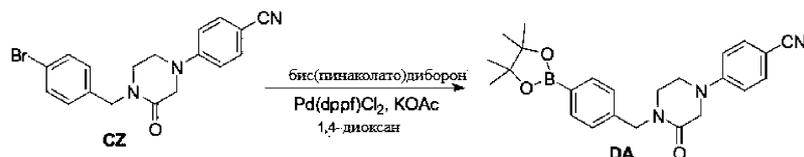
4-(4-(4-Бромбензил)-3-оксопиперазин-1-ил)бензонитрил-4-(4-(4-бромбензил)-3-оксопиперазин-1-ил)бензонитрил (СZ)



К перемешанному раствору соединения СУ (300 мг, 1.50 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат цезия (967 мг, 3 ммоль) и BP (410 мг, 1.64 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения CZ (180 мг, 0.48 ммоль, 33%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.58 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.52 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.22 (d, J=8.4 Гц, 2H), 6.97 (d, J=9.0 Гц, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H).

4-(3-Оксо-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (DA)

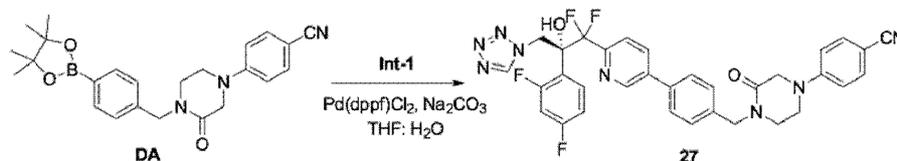


К перемешанному раствору соединения CZ (200 мг, 0.54 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (218 мг, 0.86 ммоль) и KOAc (158 мг, 1.62 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (40 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной темпера-

туре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения DA (120 мг, 0.28 ммоль, 53%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.63 (d, J=7.8 Гц, 2H), 7.59 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.27 (d, J=7.5 Гц, 2H), 6.97 (d, J=8.7 Гц, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.35-3.33 (m, 2H), 1.27 (s, 12H).

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиперидин-3-ил)бензил)-3-оксопиперазин-1-ил)бензонитрил (27)



К перемешанному раствору Int-1 (100 мг, 0.23 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение DA (106 мг, 0.25 ммоль) и карбонат натрия (74 мг, 0.70 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (17 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением 27 (53 мг, 0.08 ммоль, 36%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

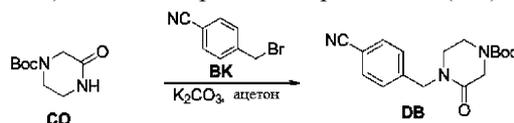
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.22 (dd, J=8.2, 1.9 Гц, 1H), 7.77 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.61 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.54 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.43 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.12 (d, J=14.7 Гц, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.65 (t, J=5.2 Гц, 2H), 3.43 (t, J=5.2 Гц, 2H);

MS (ESI): m/z 643.6 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 96.73%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +30.40 (c=0.1% в MeOH).

Пример 28.

(R)-4-((4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиперидин-3-ил)фенил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)бензонитрил (28).

трет-Бутил 4-(4-цианобензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат (DB)



К перемешанному раствору соединения CO (2.0 г, 10 ммоль) в ацетоне (30 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (2.76 г, 20 ммоль) и BK (2.94 г, 15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения DB (2.0 г, 6.34 ммоль, 63%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.65 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.39 (d, J=7.7 Гц, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.64 (t, J=5.4 Гц, 2H), 3.29 (t, J=4.9 Гц, 2H), 1.48 (s, 9H).

4-((2-Оксопиперазин-1-ил)метил)бензонитрил гидрохлорид (DC)

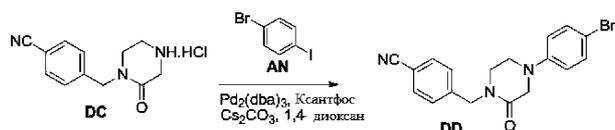


К перемешанному раствору соединения DB (2.0 г, 6.34 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили 4M HCl в 1,4-диоксане (7.93 мл, 31.74 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Летучие соединения выпарили при пониженном давлении. Неочищенное соединение промыли простым эфиром (2×20 мл) и пентаном (2×20 мл) с получением соединения DC (1.5 г, неочищенное) в виде твердого вещества белого цвета, применяемого на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 10.12 (brs, 2H), 7.81 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.52 (d, J=8.1 Гц, 2H), 4.67 (s,

2H), 3.78 (s, 2H), 3.52 (t, J=5.2 Гц, 2H), 3.40 (t, J=5.6 Гц, 2H).

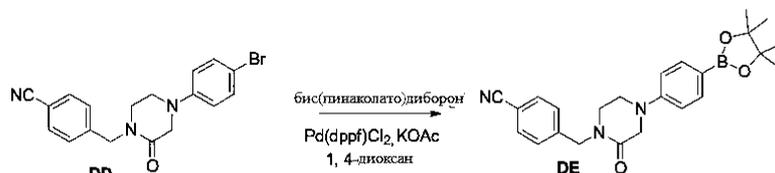
4-((4-(4-Бромфенил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)бензонитрил (DD)



К перемешанному раствору соединения DC (1.0 г, 2.84 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) в атмосфере аргона добавили AN (886 мг, 3.13 ммоль), карбонат цезия (1.3 г, 3.98 ммоль), Ксантфос (115 мг, 0.20 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0.05 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колонной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения DD (500 мг, 1.35 ммоль, 47%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.81 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.41 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.39 (d, J=7.7 Гц, 2H), 6.90 (d, J=8.7 Гц, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H).

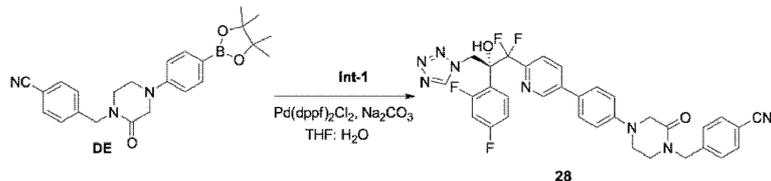
4-((2-Оксо-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)бензонитрил (DE)



К перемешанному раствору соединения DD (300 мг, 0.81 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (328 мг, 1.30 ммоль) и KOAc (238 мг, 2.43 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (59 мг, 0.08 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колонной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения DE (250 мг, 0.60 ммоль, 73%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.80 (d, J=6.4 Гц, 2H), 7.54 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.45 (d, J=8.1 Гц, 2H), 6.90 (d, J=8.7 Гц, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.57 (t, J=5.2 Гц, 2H), 3.39 (t, J=5.4 Гц, 2H), 1.26 (s, 12H).

(R)-4-((4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиримидин-3-ил)фенил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)бензонитрил (28)



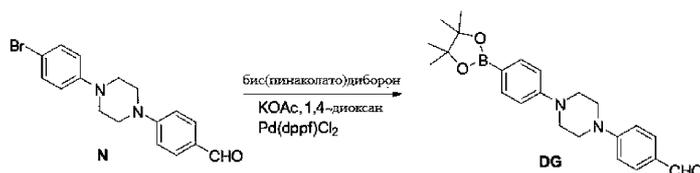
К перемешанному раствору Int-1 (120 мг, 0.27 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение DE (139 мг, 0.33 ммоль) и карбонат натрия (88 мг, 0.83 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колонной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 28 (80 мг, 0.12 ммоль, 44%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.16 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.82 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.08 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.93-6.86 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.7 Гц, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.61 (t, J=5.3 Гц, 2H), 3.42 (t, J=5.3 Гц, 2H);

MS (ESI): m/z 641.4 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 93.54%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{19}$: +29.76 ($c=0.1\%$ в MeOH).
Пример 29.

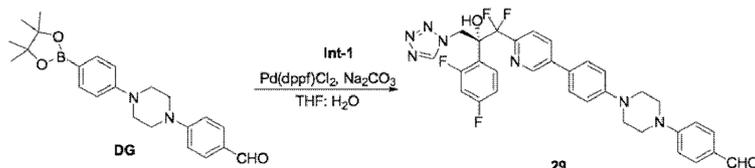
(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензальдегид (29).

4-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензальдегид (DG)



К перемешанному раствору соединения N (500 мг, 1.45 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили KOAc (426 мг, 4.34 ммоль) и бис-(пинаколато)диборан (588 мг, 2.31 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (105 мг, 0.14 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь погасили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc/гексан) с получением соединения DG (500 мг, 1.27 ммоль, 88%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензальдегид (29)



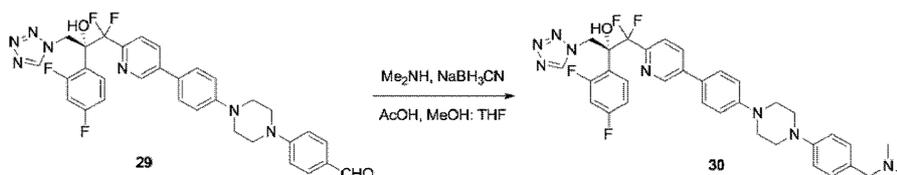
К перемешанному раствору Int-1 (200 мг, 0.46 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение DG (217 мг, 0.55 ммоль), карбонат натрия (147 мг, 1.38 ммоль) и продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)₂Cl₂ (33.8 мг, 0.04 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 75°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением 29 (180 мг, 0.32 ммоль, 63%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9.82 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.95 (dd, J=8.2,=2.3 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.61 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.04 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.97 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.69-6.63 (m, 1H), 5.60 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.12 (d, J=14.2 Гц, 1H), 3.64-3.34 (1H, 8H);

MS (ESI): m/z 618.1 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.68%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +158.04 ($c=0.1\%$ в CH₂Cl₂).

Пример 30.

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(5-(4-(4-(4-(диметиламино)метил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (30)



К перемешанному раствору 29 (100 мг, 0.16 ммоль) в MeOH:THF (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили уксусную кислоту (каталитическое количество), раствор диметиламина (0.4 мл, 0.81 ммоль, 2.0 М в THF) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Затем цианоборгидрид натрия (50 мг, 0.81 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Летучие соединения концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли

водой (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением 30 (60 мг, 0.09 ммоль, 58%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

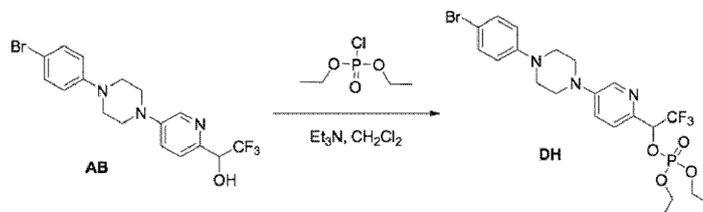
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9.04 (s, 1H), 8.80 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.08 (dd, $J=8.3, 2.1$ Гц, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.54 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.40-7.27 (m, 3H), 7.15 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.08 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.81-6.71 (m, 1H), 5.77 (d, $J=14.6$ Гц, 1H), 5.19 (d, $J=14.6$ Гц, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.44-3.40 (m, 8H), 2.61 (s, 6H);

MS (ESI): m/z 647.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 96.86%; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{19}$: +38.4 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Пример 31.

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил дигидрофосфат (31).

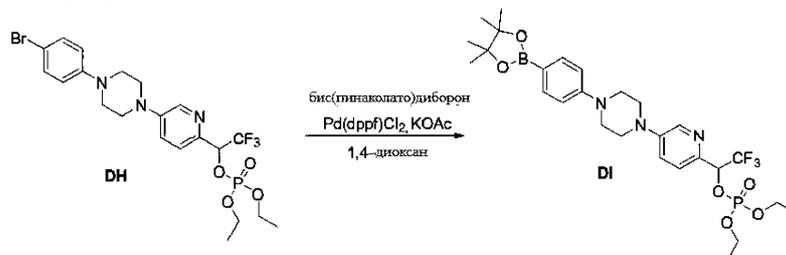
1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил диэтил фосфат (DH)



К перемешанному раствору соединения АВ (600 мг, 1.43 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) в атмосфере аргона добавили триэтиламин (1.03 мл, 7.19 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем диэтилхлорфосфат (1.3 мл, 7.19 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×100 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением соединения DH (700 мг, 1.27 ммоль, 87%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.33 (d, $J=2.6$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J=8.97$ Гц, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.84 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 5.86-5.60 (m, 1H), 4.20-3.92 (m, 4H), 3.34-3.28 (m, 8H), 1.26-1.20 (m, 6H).

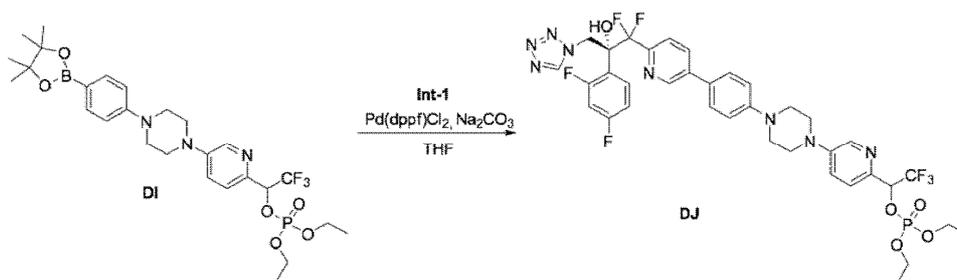
Диэтил (2,2,2-трифтор-1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)этил)фосфат (DI)



К перемешанному раствору соединения DH (700 мг, 1.25 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (510 мг, 2.01 ммоль) и ацетат калия (407 мг, 3.77 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (92 мг, 0.12 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Летучие соединения концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением соединения DI (400 мг, 0.66 ммоль, 53%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.34 (d, $J=2.6$ Гц, 1H), 7.74 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.47 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 6.94 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 5.73-5.63 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 4H), 3.44-3.42 (m, 8H), 1.34-1.32 (m, 6H), 1.24 (s, 12H).

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтилдидиэтилфосфат (DJ)

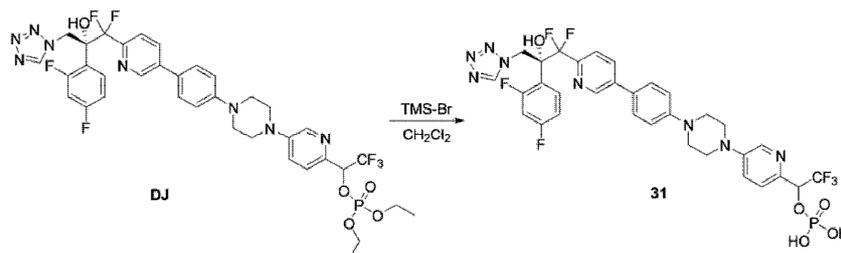


К перемешанному раствору Int-1 (400 мг, 0.66 ммоль) в THF (20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение DI (288 мг, 0.66 ммоль), карбонат натрия (196 мг, 2.00 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (49 мг, 0.06 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения DJ (200 мг, 0.33 ммоль, 36%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.61-7.58 (m, 3H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.14 (d, J=7.6 Гц, 2H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 5.78 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.66-5.61 (m, 1H), 5.20 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.20-4.00 (m, 4H), 3.52-3.47 (m, 8H), 1.34-1.30 (m, 3H), 1.25-0.20 (m, 3H);

LC-MS: 825.3 [M+H]⁺ при 3.61 RT (73.3% чистота).

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил дигидрофосфат (31)



К перемешанному раствору соединения DJ (50 мг, 0.06 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) в атмосфере аргона добавили TMS-Br (48 мг, 0.30 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 22 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Летучие соединения концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством препаративной ВЭЖХ с получением 31 (8 мг, 0.01 ммоль, 17%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9.04 (s, 1H), 8.81 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.25 (d, J=2.8 Гц, 1H), 8.09 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.54 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.50 (dd, J=8.8, 2.8 Гц, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 5.78 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 5.18 (d, J=14.6 Гц, 1H), 3.45 (s, 8H);

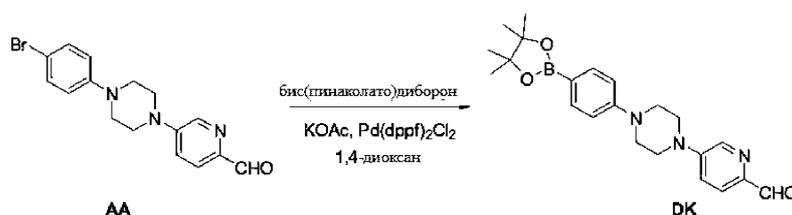
³¹P ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ -0.40 (s);

MS (ESI): m/z 769.6 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.56%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +50.20 (c=0.1% в MeOH).

Пример 32.

(R)-5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиколинальдегид (32).

5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиколинальдегид (DK)

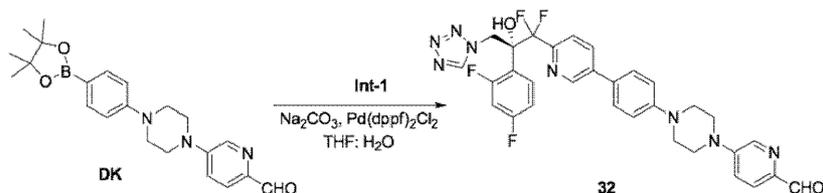


К перемешанному раствору соединения AA (400 мг, 1.15 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили KOAc (341 мг, 3.47 ммоль), бис-(пинаколато)диборан (469 мг, 1.85 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)₂Cl₂ (85 мг, 0.11 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную

смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения DK (305 мг, 0.77 ммоль, 67%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.78 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.79 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.44 (dd, J=9.0, 2.6 Гц, 1H), 6.95 (d, J=8.7 Гц, 2H), 3.68-3.58 (m, 4H), 3.47-3.38 (1H, 4H), 1.26 (s, 12H).

(R)-5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиколинальдегид (32)



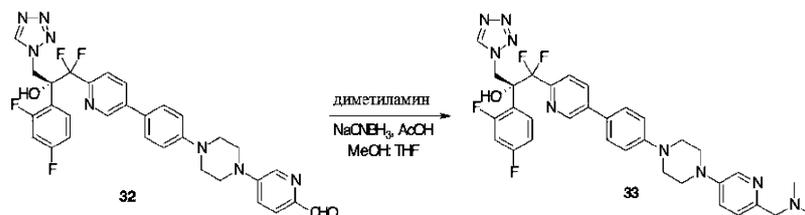
К перемешанному раствору Int-1 (200 мг, 0.46 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 15 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат натрия (153 мг, 1.40 ммоль), соединение DK (200 мг, 0.51 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)₂Cl₂ (34 мг, 0.04 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 80-70% EtOAc/гексан) с получением 32 (150 мг, 0.22 ммоль, 52%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.79 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.17 (dd, J=8.1, 1.4 Гц, 1H), 7.80 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.71 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.55-7.40 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.93-6.87 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.5 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.5 Гц, 1H), 3.70-3.64 (m, 4H), 3.46-3.42 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 619.1 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 97.09%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +122.2 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 33.

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(5-(4-(4-(6-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (33)



К перемешанному раствору соединения 32 (75 мг, 0.11 ммоль) в MeOH:THF (1:1, 7 мл) в атмосфере аргона добавили раствор диметиламина (0.2 мл, 0.46 ммоль) и уксусную кислоту (каталитическое количество) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры, цианоборгидрид натрия (16 мг, 0.23 ммоль) добавили и перемешивали при 40°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 33 (45 мг, 0.07 ммоль, 57%) в виде бесцветного густого сиропа.

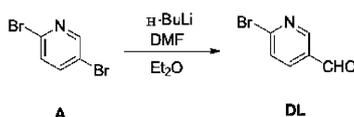
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9.03 (s, 1H), 8.80 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.41 (d, J=2.6 Гц, 1H), 8.08 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.54 (dd, J=8.3, 0.6 Гц, 1H), 7.48 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 5.77 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.19 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.51-3.42 (m, 8H), 2.78 (s, 6H);

MS (ESI): m/z 648.3 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 90.15%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +39.0 (c=0.1% в MeOH).

Пример 34.

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (34).

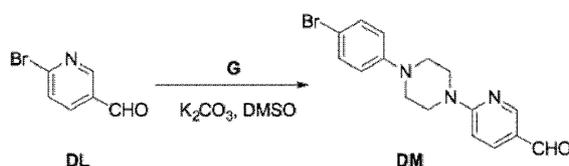
6-Бромникотинальдегид (DL)



К перемешанному раствору 2,5-дибромпиридина А (99 мл, 105.53 ммоль) в диэтиловом простом эфире (250 мл) в атмосфере аргона добавили *n*-BuLi (99 мл, 158.30 моль, 1.6 М в гексанах) при -78°C и перемешивали в течение 40 мин. Затем DMF (16 мл, 211.06 моль) добавили к реакционной смеси при -78°C и перемешивали в течение еще 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакцию погасили водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (2×20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения DL (11 г, 59.13 ммоль, 56%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 10.07 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.00 (dd, $J=8.1, 2.3$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=8$ Гц, 1H).

6-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)никотинальдегид (DM)

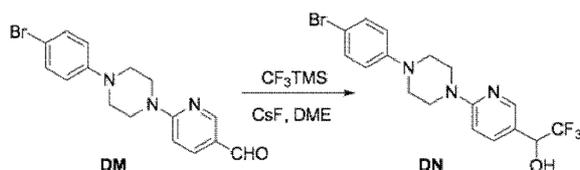


К перемешанному раствору соединения DL (200 мг, 0.82 ммоль) в DMSO (5 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (228 мг, 1.65 ммоль) и 1-(4-бромфенил)пиперазин G (185 мг, 0.99 ммоль) при комнатной температуре.

Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения DM (200 мг, 0.57 ммоль, 70%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 9.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=9.0, 2.3$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 6.82 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 6.71 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 3.95-3.86 (m, 4H), 3.31-3.24 (m, 4H).

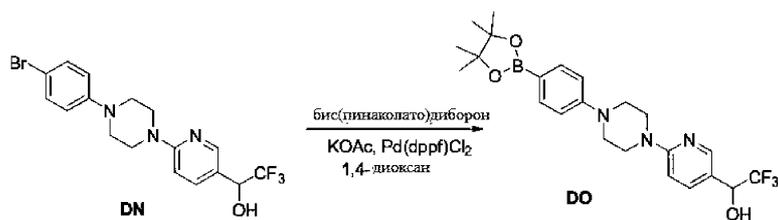
1-(6-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (DN)



К перемешанному раствору соединения DM (200 мг, 0.57 ммоль) в 1,2-DME (20 мл) в атмосфере аргона добавили фторид цезия (44 мг, 0.29 ммоль) и CF_3TMS (0.09 мл, 0.63 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью 2н. раствора HCl (20 мл), перемешивали в течение 2ч и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения DN (180 мг, 0.43 ммоль, 75%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

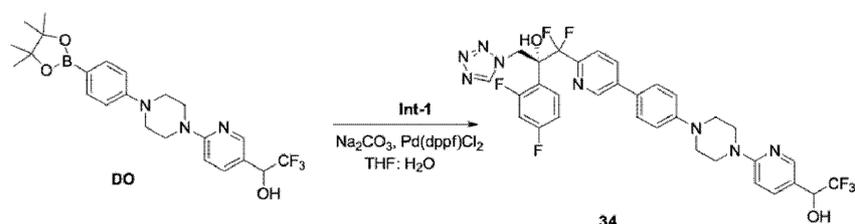
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.20 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.65 (dd, $J=8.8, 2.2$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 6.83 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 6.72 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 4H), 3.28-3.22 (m, 4H).

2,2,2-Трифтор-1-(6-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этан-1-ол (DO)



К перемешанному раствору соединения DN (180 мг, 0.43 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (175 мг, 0.70 ммоль) и KOAc (127 мг, 1.30 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (31 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения DO (100 мг, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета и в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (34)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение DO (192 мг, 0.41 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 60% EtOAc/гексан) с получением 34 (80 мг, 0.11 ммоль, 33% (общий выход за две стадии) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

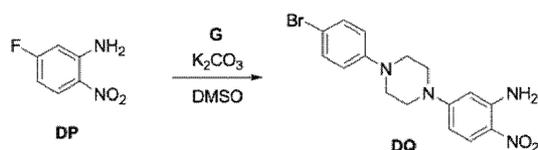
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.20 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.16 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.64 (dd, J=8.8, 1.9 Гц, 1H), 7.48 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.94 (d, J=8.8 Гц, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.72 (d, J=5.6 Гц, 1H), 5.67 (d, J=14.8 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.8 Гц, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 3.73-3.67 (1H, 4H), 3.40-3.33 (1H, 4H);

MS (ESI): m/z 689.1 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.59%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +50.32 (c=0.1% в MeOH).

Пример 35.

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (35).

5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)-2-нитроанилин (DQ)

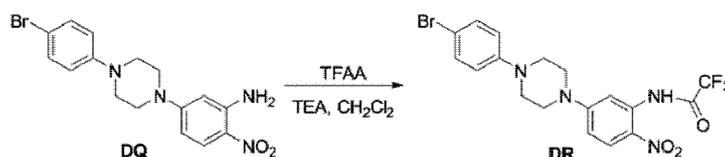


К перемешанному раствору 5-фтор-2-нитроанилина DP (4.0 г, 25.6 ммоль) в DMSO (50 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (7.0 г, 51.2 ммоль) и 1-(4-бромфенил)пиперазин G (6.1 г, 23.6 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили с помощью ледяной воды (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюированной с помощью 50% EtOAc/гексан) с получением соединения DQ (3.0 г, 7.95 ммоль, 31%) в виде твердого

вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.84 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.28 (s, 2H), 6.94 (d, J=9.6 Гц, 2H), 6.46-6.41 (m, 1H), 6.26 (d, J=2.6 Гц, 1H), 3.51-3.46 (m, 4H), 3.34-3.24 (m, 4H).

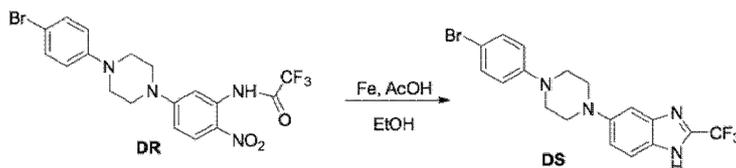
N-(5-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-2,2,2-трифторацетамид (DR)



К перемешанному раствору соединения DQ (2.0 г, 5.3 ммоль) в CH₂Cl₂ (40 мл) в атмосфере аргона добавили триэтиламин (0.91 мл, 6.36 ммоль), трифторуксусный ангидрид (2.2 г, 10.6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили ледяной водой (50 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×30 мл). Объединенные органические слои промыли ледяной водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения DR (2.0 г, неочищенное) в виде твердого вещества коричневого цвета; вещество в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

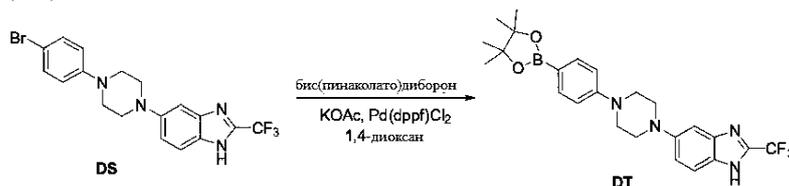
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 12.09 (brs, 1H), 8.23 (d, J=7.0 Гц, 2H), 7.39 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.81 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.68 (dd, J=9.7, 2.8 Гц, 1H), 3.71-3.67 (m, 4H), 3.36-3.32 (m, 4H).

5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол (DS)



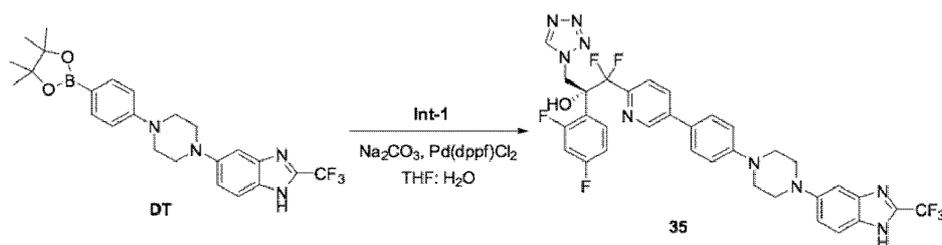
К перемешанному раствору соединения DR (3.0 г, 6.30 ммоль) в EtOH (30 мл) в атмосфере аргона добавили уксусную кислоту (30 мл) и Fe порошок (1.4 г, 25.30 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюированной с помощью 40% EtOAc/гексан) с получением соединения DS (1.1 г, 2.60 ммоль, 41%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS: 426.9 [M+2H]⁺ при 2.69 RT (90.0% чистота).

5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол (DT)



К перемешанному раствору соединения DS (600 мг, 1.41 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (574 мг, 2.26 ммоль) и ацетат калия (416 мг, 4.25 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (103.6 мг, 0.14 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюированной с помощью 30% EtOAc/гексан) с получением соединения DT (800 мг, 1.69 ммоль, 59%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS: 473.2 [M+H]⁺ при 3.78 RT (75.3% чистота).

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (35)



К перемешанному раствору Int-1 (200 мг, 0.46 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 30 мл) в атмосфере аргона добавили соединение DT (273 мг, 0.46 ммоль), карбонат натрия (147 мг, 1.39 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (33.9 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 35 (60 мг, 0.08 ммоль, 18%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

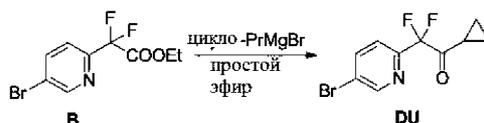
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9.70-9.63 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.95 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.78 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.61 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.47 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.16 (dd, J=9.0, 2.3 Гц, 1H), 7.08 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.99 (d, J=2.0 Гц, 1H), 6.80-6.69 (m, 1H), 6.70-6.62 (m, 1H), 5.66-5.57 (m, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 4H), 3.43-3.33 (m, 4H).

MS (ESI): m/z 698.3 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 98.75%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +47.64 (c=0.1% в MeOH).

Пример 36.

4-(4-(4-(6-(2-циклопропил-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (36).

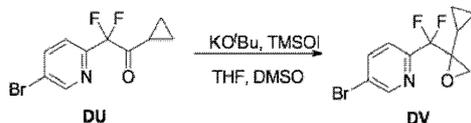
2-(5-бромпиридин-2-ил)-1-циклопропил-2,2-дифторэтан-1-он (DU)



К перемешанному раствору этил 2-(5-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата (B; 10 г, 35.7 ммоль) в диэтиловом простом эфире (250 мл) добавили циклопропил магния бромид (140 мл, 71.42 ммоль, 0.5 M в THF) при -78°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь погасили 1н. раствором HCl (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (100 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% EtOAc/гексан) с получением соединения DU (8.6 г, 30.82 ммоль, 87.7%) в виде масла желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 8.00 (dd, J=8.0, 1.9 Гц, 1H), 7.63 (d, J=9.0 Гц, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 0.27-0.22 (m, 2H), 0.18-0.10 (m, 2H).

5-Бром-2-((2-циклопропилоксиран-2-ил)дифторметил)пиридин (DV)



Перемешанный раствор TMSOI (7.5 г, 34.20 ммоль) и трет-бутоксид калия (3.6 г, 32.71 ммоль) в THF: DMSO (3: 1, 100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем соединение DU (8.6 г, 31.15 ммоль) в THF (20 мл) добавили к реакционной смеси при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 4 ч. Реакционную смесь погасили с помощью 1н. раствора HCl (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промыли соляным раствором (100 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc/гексан) с получением соединения DV (5.5 г, 18.96 ммоль, 61.1%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 7.93 (dd, J=8.0, 1.9 Гц, 1H), 7.58 (d, J=9.0 Гц, 1H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.63-2.61 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 1H), 0.43-0.40 (m, 1H), 0.39-0.31 (m, 1H), 0.30-0.21 (m, 1H), 0.20-0.12 (m, 1H).

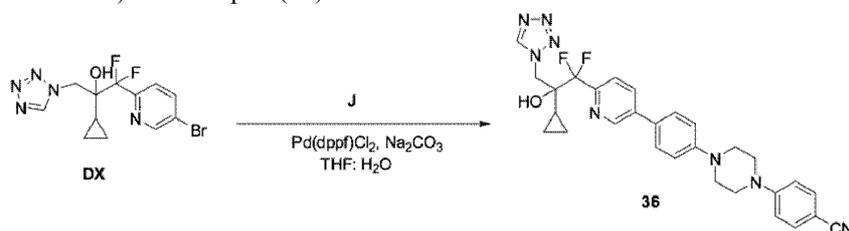
1-(5-Бромпиридин-2-ил)-2-циклопропил-1,1-дифтор-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (DW)



К перемешанному раствору соединения DV (2.5 г, 0.39 ммоль) в DMF (15 мл) добавили карбонат калия (1.19 г, 8.62 ммоль) и 1Н-тетразол (905 мг, 12.9 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC и реакционную смесь разбавили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (100 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения DW (2.1 г, 5.83 ммоль, 67.74%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.25 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.63 (d, J=9.0 Гц, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.99 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.79 (d, J=14.5 Гц, 1H), 0.84-0.81 (m, 1H), 0.03-0.01 (m, 1H), 0.07-0.09 (m, 1H), 0.13-0.16 (m, 1H), 0.59-0.62 (m, 1H).

4-(4-(4-(6-(2-Циклопропил-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (36)



К перемешанному раствору соединения DX (500 мг, 1.16 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение J (676 мг, 1.74 ммоль) и карбонат натрия (368 мг, 3.48 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (85 мг, 0.11 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 36 (250 мг, 0.46 ммоль, 39%) в виде твердого вещества желтого цвета.

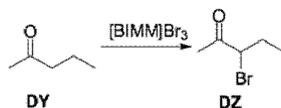
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.23 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.20 (dd, J=8.2, 1.9 Гц, 1H), 7.77 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.20-7.11 (m, 4H), 5.97 (s, 1H), 5.02 (d, J=14.7 Гц, 1H), 4.82 (d, J=14.7 Гц, 1H), 3.51-3.49 (m, 4H), 3.41-3.39 (m, 4H), 0.73-0.70 (m, 2H), 0.10-0.02 (m, 1H), 0.90-0.82 (m, 1H), 0.50-0.42 (m, 1H);

MS (ESI): m/z 543.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.60%.

Пример 37.

4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1-(2-гидроксипентан-3-ил)пиридин-2(1H)-он (37).

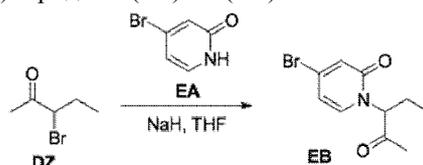
3-Бромпентан-2-он (DZ)



Смесь пентан-2-она (DY; 1.0 г, 11.6 ммоль) в [BIMM]Br₃ (2.2 г) в атмосфере аргона перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь погасили ледяной водой (50 мл) и экстрагировали с помощью простого эфира (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения DZ (2.0 г, неочищенное) в виде сиропа желтого цвета, который применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 4.20-4.18 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.11-2.00 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.05 (t, J=7.4 Гц, 3H).

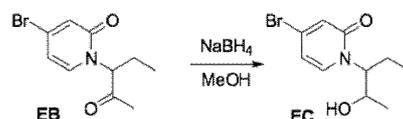
4-Бром-1-(2-оксопентан-3-ил)пиридин-2(1H)-он (EB)



К перемешанному раствору соединения EA (1.5 г, 9.14 ммоль) в THF (20 мл) в атмосфере аргона добавили гидрид натрия (437.7 мг, 18.28 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин. Затем соединение DZ (1.5 г, 9.14 ммоль) добавили к реакционной смеси и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения EB (1.0 г, 3.89 ммоль, 42%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

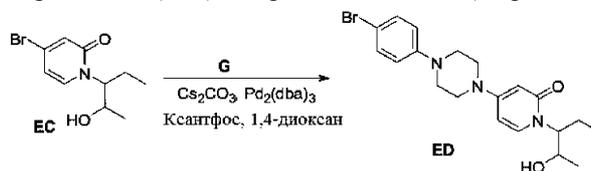
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.03 (d, J=7.4 Гц, 1H), 6.86 (d, J=2.3 Гц, 1H), 6.40 (dd, J=7.4, 2.1 Гц, 1H), 5.49-5.45 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 0.92 (t, J=7.3 Гц, 3H).

4-Бром-1-(2-гидроксипентан-3-ил)пиридин-2(1H)-он (EC)



К перемешанному раствору соединения EB (1.1 г, 4.28 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфере аргона добавили боргидрид натрия (487 мг, 12.84 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили ледяной водой (30 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×30 мл). Объединенные органические слои промыли водой (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения EC (500 мг, 1.93 ммоль, 45%) в виде сиропа бледно-желтого цвета, и применяли его в таком виде на следующей стадии. LC-MS: 259.9 [M+H]⁺ при 1.78 RT (97.6% чистота).

4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)-1-(2-гидроксипентан-3-ил)пиридин-2(1H)-он (ED)



К перемешанному раствору соединения EC (450 мг, 1.73 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили G (418 мг, 1.73 ммоль), карбонат цезия (1.13 г, 3.47 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd₂(dba)₃ (79.1 мг, 0.08 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения ED (300 мг, 0.71 ммоль, 41%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.37 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.12 (brs, 1H), 6.80 (d, J=9.0 Гц, 2H), 5.97 (dd, J=7.8, 2.8 Гц, 1H), 5.79 (d, J=2.9 Гц, 1H), 4.01 (dd, J=11.6, 6.6 Гц, 1H), 3.51-3.44 (m, 4H), 3.31-3.22 (m, 4H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.20-1.17 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.89 (t, J=7.4 Гц, 3H).

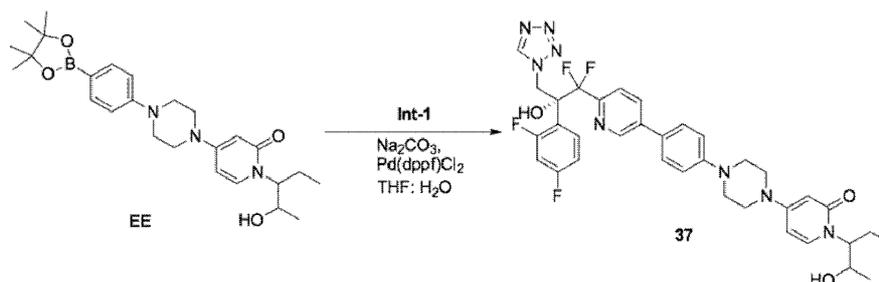
1-(2-Гидроксипентан-3-ил)-4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-1H)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2(1H)-он (EE)



К перемешанному раствору соединения ED (300 мг, 0.71 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (290 мг, 1.14 ммоль) и ацетат калия (209 мг, 2.14 ммоль) при

комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (52.1 мг, 0.07 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения EE (180 мг, 0.38 ммоль, 53%) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS: 468.3 [M+H]⁺ при 3.22 RT (68.9% чистота).

4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1-(2-гидроксипентан-3-ил)пиридин-2(1H)-он (37)



К перемешанному раствору Int-1 (180 мг, 0.38 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 30 мл) в атмосфере аргона добавили соединение EE (165 мг, 0.38 ммоль), карбонат натрия (122 мг, 1.15 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (28 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 37 (30 мг, 0.04 ммоль, 11%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

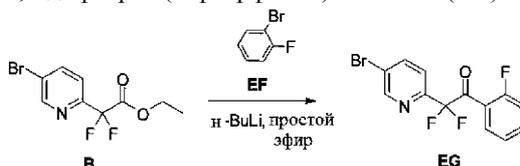
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CO₂D): δ 9.04 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.08 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.63 (d, J=8.9 Гц, 3H), 7.54 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 6.40 (d, J=7.3 Гц, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.77 (d, J=14.4 Гц, 1H), 5.19 (d, J=14.4 Гц, 1H), 4.05 (brs, 1H), 3.65-3.58 (m, 4H), 3.45-3.40 (m, 4H), 3.37-3.35 (m, 1H), 1.88 (brs, 2H), 1.08 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.85 (t, J=7.3 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 693.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 93.40%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +41.96 (c=0.1% в MeOH).

Примеры 38, 38(-) и 38(+).

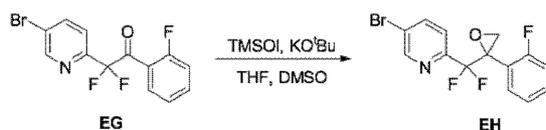
4-(4-(4-(4-(6-(1,1-Дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (38).

2-(5-Бромпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этан-1-он (EG)



К перемешанному раствору 1-бром-2-фторбензола EF (3.43 г, 19.64 ммоль) в диэтиловом простом эфире (25 мл) добавили n-BuLi (12.2 мл, 19.64 ммоль, 1.6 М в гексанах) при -78°C в атмосфере аргона и перемешивали в течение 1 ч. Затем соединение B (5 г, 17.85 ммоль) в диэтиловом простом эфире (25 мл) добавили к реакционной смеси при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакцию погасили насыщенным раствором хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×200 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% EtOAc/гексан) с получением соединения EG (2.9 г, 8.84 ммоль, 50%) в виде жидкости бледно-желтого цвета, которую применяли его в таком виде на следующей стадии. LC-MS: m/z 329.8 [M+H]⁺ при 2.29 RT (30.19% чистота).

5-Бром-2-(дифтор(2-(2-фторфенил)оксиран-2-ил)метил)пиридин (EH)



Перемешанный раствор TMSOI (2.1 г, 9.69 ммоль) и трет-бутоксид калия (1.1 г, 9.69 ммоль) в THF:DMSO (3:1, 40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем соединение EG (2.9 г, 8.81 ммоль) добавили к реакционной смеси при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь погасили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% EtOAc/гексан) с получением соединения EH (1.4 г, 4.09 ммоль, 46%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 7.87 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.10 (t, J=7.5 Гц, 1H), 6.99 (t, J=9.1 Гц, 1H), 3.46 (d, J=4.9 Гц, 1H), 3.00 (d, J=2.6 Гц, 1H).

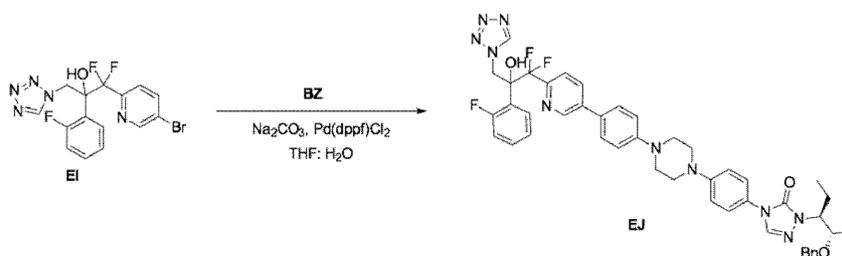
1-(5-Бромпиридин-2-ил)-1,1-дифтор-2-(2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол) (EI)



К перемешанному раствору соединения EH (1.4 г, 4.06 ммоль) в DMF (15 мл) добавили карбонат калия (842 мг, 6.10 ммоль) и 1H-Тетразол (570 мг, 8.13 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения EI (600 мг, 1.44 ммоль, 36%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.91 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.32-7.16 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.65 (d, J=14.3 Гц, 1H), 5.17 (d, J=14.4 Гц, 1H).

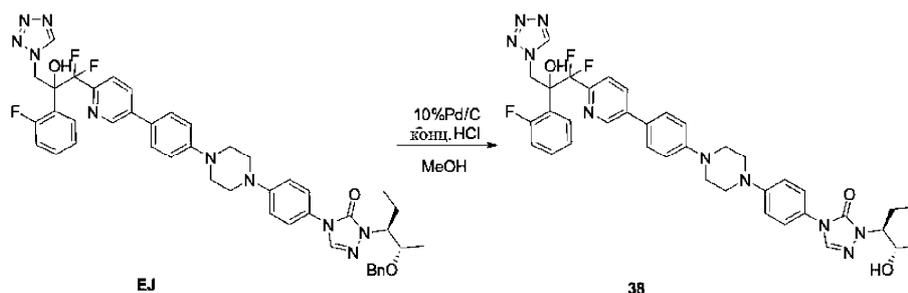
2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (EJ)



К перемешанному раствору соединения EI (400 мг, 0.96 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BZ (722 мг, 1.15 ммоль), карбонат натрия (307 мг, 2.89 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (70.6 мг, 0.09 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения EJ (500 мг, 0.60 ммоль, 62%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.25-7.11 (m, 10H), 7.05-6.98 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.71 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.54 (d, J=11.8 Гц, 1H), 4.27 (d, J=11.8 Гц, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 8H), 1.83-1.66 (m, 2H), 1.23 (d, J=6.1 Гц, 3H), 0.79 (t, J=7.3 Гц, 3H).

4-(4-(4-(4-(6-(1,1-Дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (38)

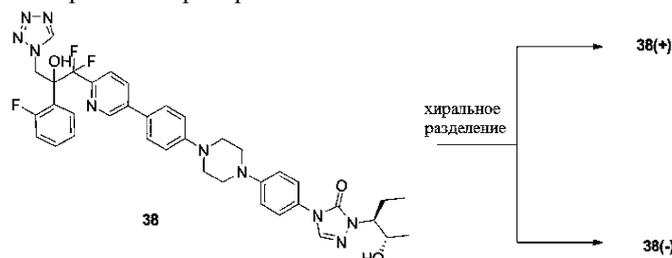


К перемешанному раствору соединения EJ (2.05 г, 2.46 ммоль) в MeOH (35 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (495 мг) и 5н. HCl (2.5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода (50 пси). Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат разбавили с помощью 10%-го раствора карбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью 10% MeOH/CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 38 (1.45 г, 0.19 ммоль, 46%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.53 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.45 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.17-7.09 (m, 5H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.71 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.66 (d, J=4.9 Гц, 1H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.49-3.33 (m, 8H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.12 (d, J=5.9 Гц, 3H), 0.74 (t, J=7.3 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 741.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 97.33%.

Подробное описание хиральной препаративной ВЭЖХ.



38 (700 мг, 0.94 ммоль) разделили посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с нормальной фазой (Chiralpak IA®, 250×20 мм, 5μ; перимня 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (50:50) (35:65); скорость потока: 20 мл/мин) с получением 38(-) (220 мг) и 38(+) (220 мг).

Аналитические данные для 38(-): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.11 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (dd, J=8.2, 1.6 Гц, 1H), 7.69 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.52 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.44 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.16-7.07 (m, 5H), 7.01 (t, J=7.5 Гц, 1H), 5.70 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.10 (d, J=14.7 Гц, 1H), 4.65 (d, J=4.6 Гц, 1H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 8H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.11 (d, J=5.8 Гц, 3H), 0.73 (t, J=7.2 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 741.4 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.06%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 98.89%, R_t=11.04 мин (CHIRALPAK-IA®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (50:50) (35:65); скорость потока: 1.0 мл/мин); оптическое вращение [α]_D²⁰: -50.1 (c=0.1% в MeOH).

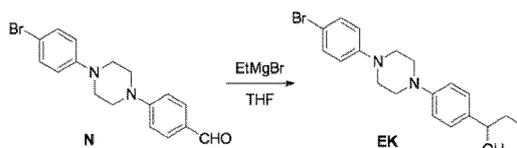
Аналитические данные для 38(+): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.53 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.45 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.17-7.09 (m, 5H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.71 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.66 (d, J=4.9 Гц, 1H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.49-3.33 (m, 8H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.12 (d, J=5.9 Гц, 3H), 0.74 (t, J=7.3 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 739.5 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 99.54%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 99.59%, R_t=15.92 мин (CHIRALPAK-IA®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (50:50) (35:65); скорость потока: 1.0 мл/мин); оптическое вращение [α]_D²⁰: +50.01 (c=0.1% в MeOH).

Пример 39.

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-1-ол (39).

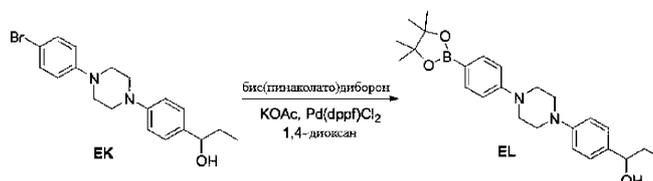
1-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-1-ол (ЕК)



К перемешанному раствору соединения N (300 мг, 0.86 ммоль) в THF (20 мл) в атмосфере аргона добавили этил магния бромид (1.3 мл, 1.30 ммоль, 1.0 М в THF) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10-20% EtOAc/гексан) с получением соединения EK (230 мг, 0.61 ммоль, 70.5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.37 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.28 (s, 2H), 6.96 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.84 (d, J=9.0 Гц, 2H), 4.57-4.52 (m, 1H), 3.32 (d, J=4.6 Гц, 8H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.71 (d, J=3.5 Гц, 1H), 0.91 (t, J=7.4 Гц, 3H).

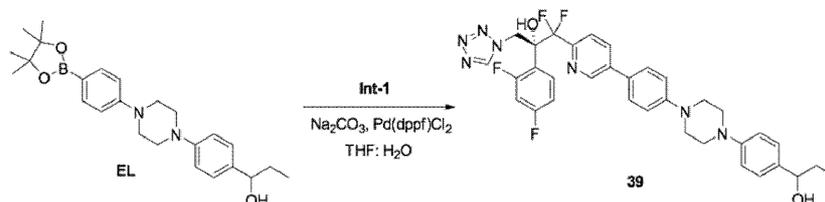
1-(4-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-1-ол (EL)



К перемешанному раствору соединения EK (230 мг, 0.61 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (249 мг, 0.98 ммоль) и ацетат калия (174 мг, 1.83 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (44 мг, 0.06 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10-40% EtOAc/гексан) с получением соединения EL (120 мг, 0.28 ммоль, 35%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.73 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.28 (s, 2H), 6.95 (dd, J=8.5, 6.5 Гц, 4H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 8H), 1.89-1.72 (m, 1H), 1.71 (d, J=3.5 Гц, 2H), 1.33 (s, 12H), 0.91 (t, J=7.5 Гц, 3H).

1-(4-(4-(4-(6-(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-1-ол (39)



К перемешанному раствору Int-1 (120 мг, 0.27 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение EL (120 мг, 0.30 ммоль), карбонат натрия (88 мг, 0.83 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2% MeOH/CH₂Cl₂) с последующей препаративной ВЭЖХ с получением 39 (55 мг, 0.08 ммоль, 30%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.79 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.97 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.09 (d, J=8.9 Гц,

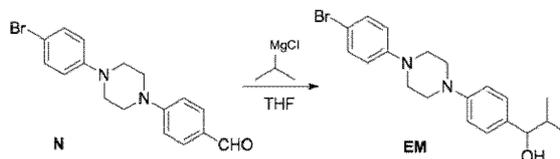
2H), 7.00 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 5.65 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.13 (d, J=14.2 Гц, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 4H), 3.41-3.35 (m, 4H), 1.90-1.72 (m, 3H), 0.94 (t, J=7.4 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 646.5 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 98.65%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +149.0 (c=0.1% в MeOH).

Пример 40.

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метилпропан-1-ол (40).

1-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метилпропан-1-ол (EM)



К перемешанному раствору соединения N (300 мг, 0.86 ммоль) в THF (20 мл) в атмосфере аргона добавили изопропил магния хлорид (0.65 мл, 1.30 ммоль, 2.0 М в THF) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения EM (270 мг, 0.69 ммоль, 80%) в виде твердого вещества белого цвета.

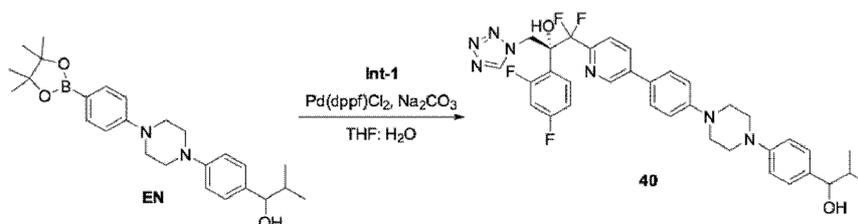
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.37 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.24 (d, J=8.4 Гц, 2H), 6.94 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.84 (d, J=9.0 Гц, 2H), 4.29 (d, J=6.9 Гц, 1H), 3.32 (d, J=4.3 Гц, 8H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.72 (brs, 1H), 1.01 (d, J=6.7 Гц, 3H), 0.78 (d, J=6.7 Гц, 3H).

2-Метил-1-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-1-ол (EN)



К перемешанному раствору соединения EM (270 мг, 0.69 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (281 мг, 1.11 ммоль) и ацетат калия (204 мг, 2.08 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (50 мг, 0.07 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения EN (150 мг, 0.34 ммоль, 50%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета, которое применяли в таком виде на следующей стадии. LC-MS: 437.3 [M+H]⁺ при 2.97 RT (76.6% чистота).

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метилпропан-1-ол (40)



К перемешанному раствору Int-1 (120 мг, 0.27 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение EN (145 мг, 0.33 ммоль), карбонат натрия (88 мг, 0.83 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические

экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 70% EtOAc /гексан) с получением 40 (60 мг, 0.09 ммоль, 32%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

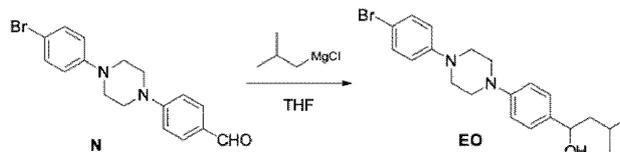
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=8.3, 2.3$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.48 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.23-7.10 (m, 5H), 6.98-6.84 (m, 3H), 5.67 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 4.88 (d, $J=4.4$ Гц, 1H), 4.14 (dd, $J=6.1, 4.1$ Гц, 1H), 3.44-3.33 (m, 4H), 3.31-3.21 (m, 4H), 1.83-1.66 (m, 1H), 0.86 (d, $J=6.7$ Гц, 3H), 0.72 (d, $J=6.8$ Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 662.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 98.32%; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +52.0 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Пример 41.

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-метилбутан-1-ол (41).

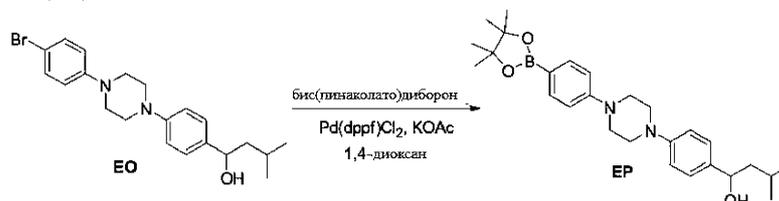
1-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-метилбутан-1-ол (EO)



К перемешанному раствору соединения N (300 мг, 0.86 ммоль) в THF (0 мл) в атмосфере аргона добавили изобутил магния хлорид (0.65 мл, 1.30 ммоль, 2.0 М в диэтиловом простом эфире) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc /гексан) с получением соединения EO (250 мг, 0.62 ммоль, 71%) в виде твердого вещества желтого цвета.

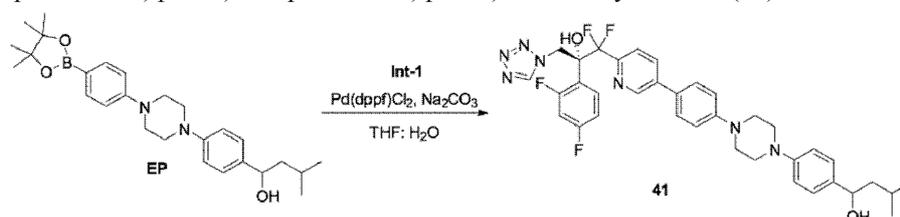
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.37 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.28 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 6.95 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.84 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 4.70-4.68 (m, 1H), 3.37-3.23 (1H, 8H), 1.79-1.62 (m, 3H), 1.54-1.49 (m, 1H), 0.94 (dd, $J=6.5, 3.8$ Гц, 6H).

3-Метил-1-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)бутан-1-ол (EP)



К перемешанному раствору соединения EO (250 мг, 0.62 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (260 мг, 1.03 ммоль) и ацетат калия (189 мг, 1.93 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (47 мг, 0.06 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc /гексан) с получением соединения EP (180 мг, 0.40 ммоль, 62%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета, которое применяли в таком виде на следующей стадии. LC-MS: 451.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ при 4.21 RT (94.6% чистота).

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-метилбутан-1-ол (41)



К перемешанному раствору Int-1 (120 мг, 0.27 ммоль) в $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона

добавили соединение EP (150 мг, 0.33 ммоль), карбонат натрия (88 мг, 0.83 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре.

Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 70% EtOAc/гексан) с получением 41 (80 мг, 0.11 ммоль, 48%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

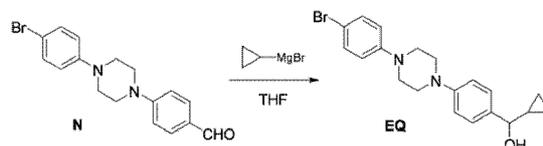
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 5H), 6.98-6.86 (m, 3H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.7 Гц, 1H), 4.86 (d, J=4.5 Гц, 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 4H), 3.29-3.20 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.37-1.22 (m, 1H), 0.88 (dd, J=6.5, 1.9 Гц, 6H);

MS (ESI): m/z 674.4 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 94.11%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +72.76 (c=0.1% в MeOH).

Пример 42.

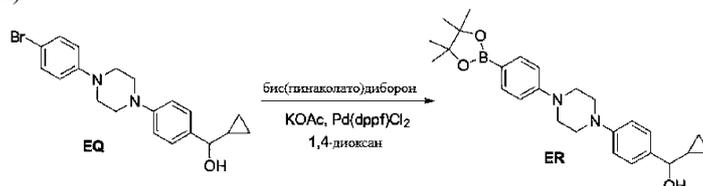
(2R)-1-(5-(4-(4-(4-(циклопропил(гидрокси)метил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (42).

Циклопропил (4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)метанол (EQ)



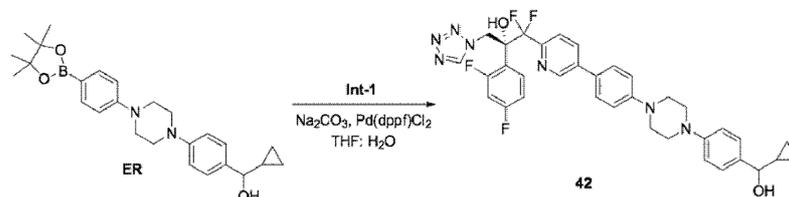
К перемешанному раствору соединения N (300 мг, 0.82 ммоль) в THF (15 мл) в атмосфере аргона добавили циклопропил магния бромид (2.46 мл, 1.23 ммоль, 0.5 М в THF) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения EQ (175 мг, 0.45 ммоль, 55%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета, которое в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS: m/z 409.2 [M+H]⁺ при 3.55 RT (84.00% чистота).

Циклопропил(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)метанол (ER)



К перемешанному раствору соединения EQ (170 мг, 0.42 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (178 мг, 0.70 ммоль), KOAc (129 мг, 1.31 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (32 мг, 0.04 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 6 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения ER (150 мг, 0.39 ммоль, 78%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета, которое в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

(2R)-1-(5-(4-(4-(4-(циклопропил(гидрокси)метил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (42)



К перемешанному раствору Int-1 (120 мг, 0.27 ммоль) в THF:H₂O (4:2, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение ER (129 мг, 0.33 ммоль), карбонат натрия (88 мг, 0.83 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 10 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0.02 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 5 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 60% EtOAc/гексан), которое далее очистили посредством препаративной ВЭЖХ с получением 42 (35 мг, 0.05 ммоль, 19%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

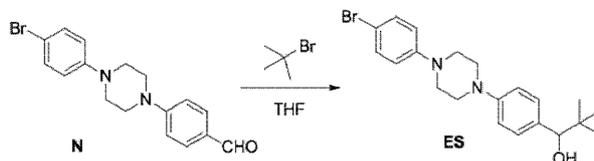
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.35-7.10 (m, 7H), 7.04-6.84 (m, 3H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.7 Гц, 1H), 4.96 (d, J=4.4 Гц, 1H), 3.89 (dd, J=6.8, 4.6 Гц, 1H), 3.50-3.20 (m, 8H), 1.07-0.94 (m, 1H), 0.46-0.20 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 658.3 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 91.58%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +52.84 (c=0.1% в MeOH).

Пример 43.

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,2-диметилпропан-1-ол (43).

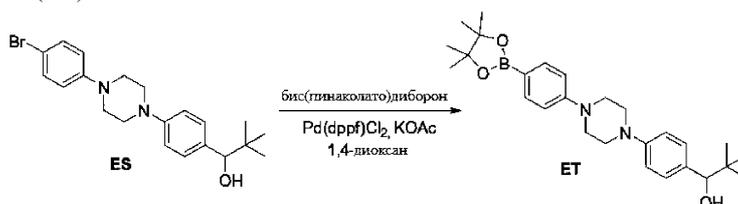
1-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,2-диметилпропан-1-ол (ES)



К перемешанному раствору соединения N (300 мг, 0.87 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере аргона добавили трет-бутил магния хлорид (0.65 мл, 1.30 ммоль, 2.0 М в THF) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C - комнатной температуре в течение 5 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения ES (170 мг, 0.42 ммоль, 48%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.37 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.23 (d, J=8.5 Гц, 2H), 6.92 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.84 (d, J=9.2 Гц, 2H), 4.35 (d, J=2.5 Гц, 1H), 3.35-3.27 (m, 8H), 1.75 (d, J=2.8 Гц, 1H), 0.92 (s, 9H).

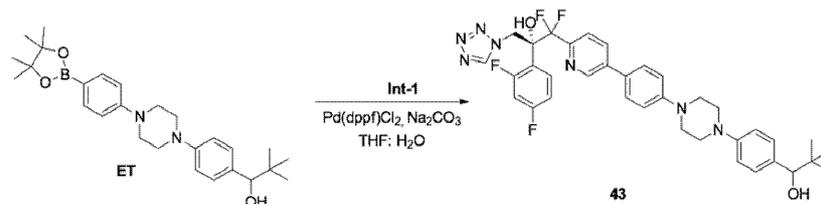
2,2-Диметил-1-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-1-ол (ET)



К перемешанному раствору соединения ES (170 мг, 0.42 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (171 мг, 0.67 ммоль), KOAc (124 мг, 1.26 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (31 мг, 0.04 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 6 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения ET (130 мг, 0.28 ммоль, 68%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.73 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.23 (d, J=8.4 Гц, 2H), 6.93 (dd, J=8.7, 11.6 Гц, 4H), 4.35 (s, 1H), 3.44-3.30 (m, 8H), 1.33 (s, 12H), 0.92 (s, 9H).

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,2-диметилпропан-1-ол (43)



К перемешанному раствору Int-1 (100 мг, 0.23 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение ET (111 мг, 0.27 ммоль), карбонат натрия (74 мг, 0.70 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 10 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (17 мг, 0.02 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 5 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением 43 (40 мг, 0.06 ммоль, 25.6%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

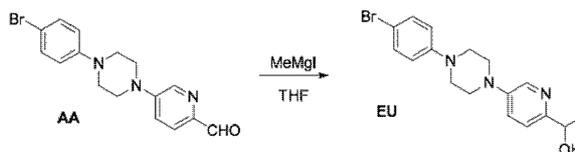
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.77 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.95 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.07 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.94 (d, J=8.3 Гц, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.70-6.63 (m, 1H), 5.62 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.10 (d, J=14.2 Гц, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.49-3.33 (1H, 9H), 0.92 (s, 9H);

MS (ESI): m/z 674.4 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 96.02%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +55.64 (c=0.1% в MeOH).

Пример 44.

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (44).

1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)этан-1-ол (EU)



К перемешанному раствору соединения AA (300 мг, 0.87 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере аргона добавили метил магния иодид (0.87 мл, 2.61 ммоль, 3.0 М в диэтиловом простом эфире) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью ледяной воды (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения EU (240 мг, 0.66 ммоль, 76%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.26 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.38 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.84 (d, J=9.0 Гц, 2H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 8H), 1.49 (d, J=6.4 Гц, 3H).

1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)этан-1-ол (EV)

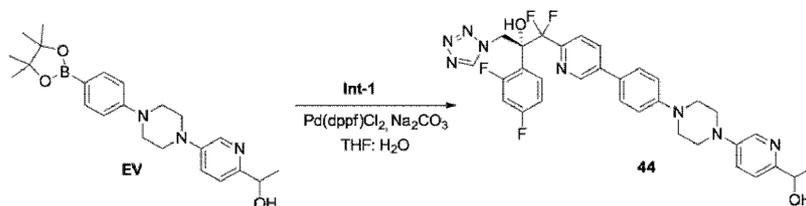


К перемешанному раствору соединения EU (240 мг, 0.66 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (254 мг, 1.06 ммоль) и ацетат калия (195 мг, 1.99 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (48.5 мг, 0.06 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения EV (200 мг, 0.48 ммоль,

73%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.26 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.74 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.7 Гц, 2H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 4H), 3.37-3.32 (m, 4H), 1.49 (d, J=6.5 Гц, 3H), 1.33 (s, 12H).

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (44)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.35 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение EV (142 мг, 0.35 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 10 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (25.4 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили ледяной водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 44 (40 мг, 0.06 ммоль, 18%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

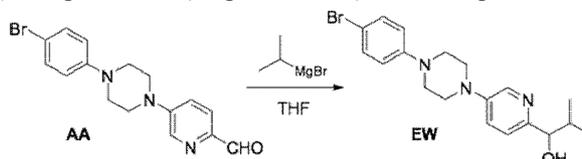
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.95 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.07 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 5.61 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.2 Гц, 1H), 4.85 (d, J=4.5 Гц, 1H), 3.94 (brs, 1H), 3.50-3.43 (m, 4H), 3.42-3.34 (m, 4H), 1.49 (d, J=6.4 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 635.6 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 97.79%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +38.32 (c=0.1% в MeOH).

Пример 45.

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол (45).

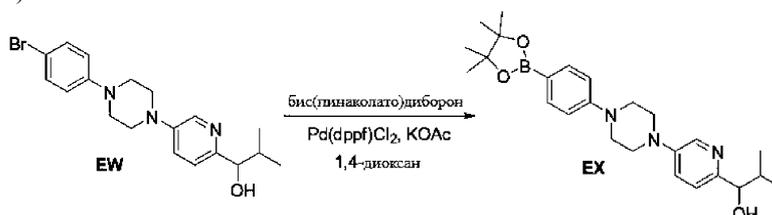
1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол (EW)



К перемешанному раствору соединения AA (300 мг, 0.86 ммоль) в THF (20 мл) в атмосфере аргона добавили изопропил магния бромид (0.52 мл, 1.04 ммоль, 2.0 М в THF) при 0°C и перемешивали в течение 5 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения EW (220 мг, 0.56 ммоль, 66%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.24 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.27 (d, J=8.7 Гц, 1H), 6.97 (d, J=9.0 Гц, 2H), 5.01 (d, J=5.0 Гц, 1H), 4.26 (t, J=5.3 Гц, 1H), 3.41-3.25 (m, 8H), 2.03-1.81 (m, 1H), 0.81-0.77 (m, 6H).

2-Метил-1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-1-ол (EX)

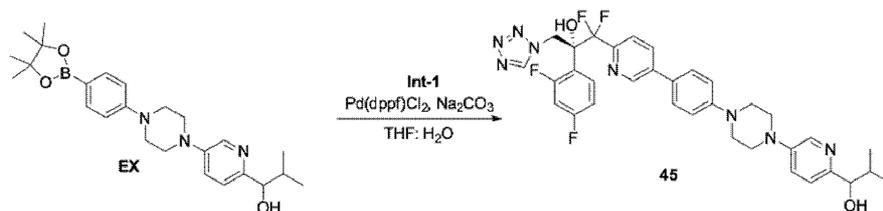


К перемешанному раствору соединения EW (220 мг, 0.56 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере

аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (286 мг, 1.13 ммоль) и ацетат калия (22.1 мг, 2.26 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (62 мг, 0.08 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения EX (180 мг, 0.41 ммоль, 73%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.23 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.7 Гц, 2H), 5.09 (d, J=4.8 Гц, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 4H), 3.32-3.30 (m, 4H), 1.27 (s, 12H), 1.12-1.08 (m, 1H), 0.39-0.29 (m, 6H).

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол (45)



К перемешанному раствору Int-1 (180 мг, 0.41 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение EX (178 мг, 0.41 ммоль), карбонат натрия (131 мг, 1.23 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (45 мг, 0.06 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/EtOAc) с получением 45 (40 мг, 0.06 ммоль, 15%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

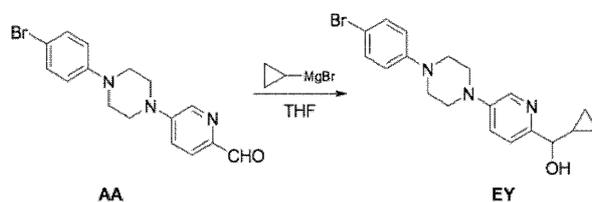
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.28 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.07 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.72-6.60 (m, 1H), 5.61 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.2 Гц, 1H), 4.49 (d, J=4.6 Гц, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 4H), 3.42-3.35 (m, 4H), 2.04-1.96 (m, 1H), 0.98 (d, J=6.8 Гц, 3H), 0.82 (d, J=6.8 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 663.6 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 97.81%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +50.7 (c=0.1% в MeOH).

Пример 46.

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол (46).

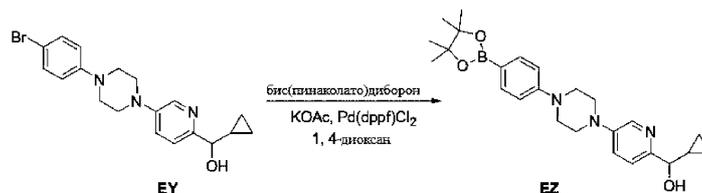
1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол (EY)



К перемешанному раствору соединения AA (300 мг, 0.87 ммоль) в THF (20 мл) в атмосфере аргона добавили циклопропил магния бромид (5.2 мл, 2.62 ммоль, 2.0 М в THF) при 0°C и перемешивали в течение 5-6 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения EY (200 мг, 0.51 ммоль, 60%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.23 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.44 (dd, J=8.7, 2.7 Гц, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 6.97 (d, J=9.0 Гц, 2H), 5.14 (br s, 1H), 4.06 (br d, J=6.8 Гц, 1H), 3.32-3.30 (m, 8H), 1.15-1.02 (m, 1H), 0.43-0.25 (m, 4H).

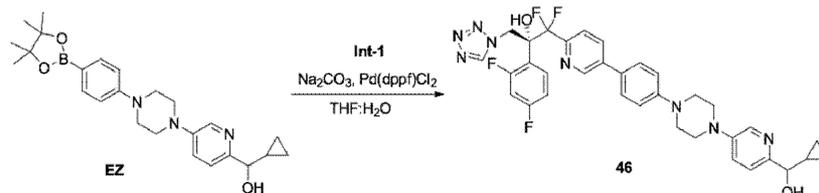
2-Метил-1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-1-ол (EZ)



К перемешанному раствору соединения EY (200 мг, 0.51 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (261 мг, 1.03 ммоль) и ацетат калия (202 мг, 2.06 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (56 мг, 0.07 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения EZ (150 мг, 0.34 ммоль, 67%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.23 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.7 Гц, 2H), 5.09 (d, J=4.8 Гц, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.44-3.24 (m, 8H), 1.27 (s, 12H), 1.13-1.08 (m, 1H), 0.49-0.21 (m, 4H).

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол (46)



К перемешанному раствору Int-1 (130 мг, 0.30 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение EZ (143 мг, 0.33 ммоль), карбонат натрия (95 мг, 0.90 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (32 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 46 (38 мг, 0.06 ммоль, 19%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

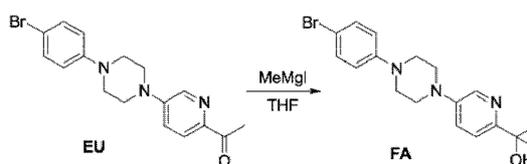
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.28 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.95 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.43-7.26 (m, 3H), 7.07 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.71-6.64 (m, 1H), 5.61 (d, J=14.3 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.32 Гц, 1H), 4.07 (d, J=8.0 Гц, 2H), 3.51-3.32 (m, 8H), 1.16-1.05 (m, 1H), 0.65-0.45 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 661.6 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 98.17%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +42.8 (c=0.1% в MeOH).

Пример 47.

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (47).

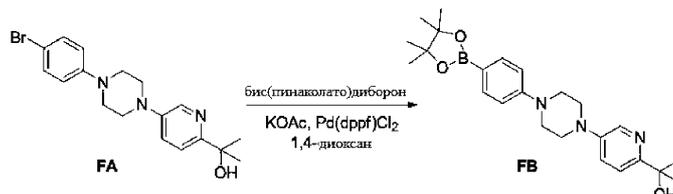
2-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (FA)



К перемешанному раствору соединения EU (300 мг, 0.83 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере аргона добавили метил магния иодид (0.83 мл, 2.50 ммоль, 3.0 М в диэтиловом простом эфире) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили ледяной водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения FA (110 мг, 0.29 ммоль, 35%) в виде сиропа коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.23 (dd, $J=1.1, 2.4$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.28 (s, 2H), 6.85 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 8H), 1.52 (s, 6H).

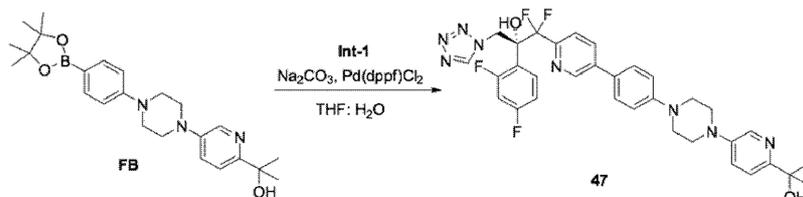
2-(5-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (FB)



К перемешанному раствору соединения FA (300 мг, 0.80 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (325 мг, 1.28 ммоль) и ацетат калия (235 мг, 2.40 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (58.4 мг, 0.08 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения FB (200 мг, 0.47 ммоль, 58%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.23 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.28-7.27 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 3.47-3.40 (m, 4H), 3.38-3.29 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.33 (s, 12H).

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (47)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение FB (200 мг, 0.34 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением 47 (25 мг, 0.03 ммоль, 11%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

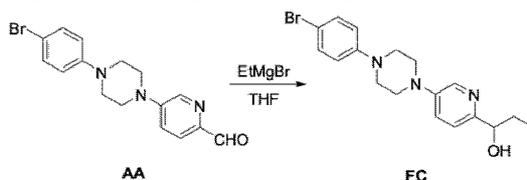
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=8.3, 2.1$ Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.07 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 5.61 (d, $J=14.3$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=14.6$ Гц, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.49-3.34 (m, 8H), 1.53 (s, 6H);

MS (ESI): m/z 649.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 95.17%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{19}$: +54.36 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Пример 48.

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-1-ол (48).

1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-1-ол (FC)



К перемешанному раствору соединения AA (300 мг, 0.87 ммоль) в THF (20 мл) в атмосфере аргона добавили циклопропил магния бромид (2.6 мл, 2.62 ммоль, 1.0 М в THF) при 0°C и перемешивали в течение 6 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над без-

водным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc /гексан) с получением соединения FC (180 мг, 0.50 ммоль, 55%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.26-8.19 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.04-6.83 (m, 4H), 5.21-5.07 (m, 1H), 4.49-4.32 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 8H), 1.63-1.56 (m, 2H), 0.82 (t, $J=7.4$ Гц, 3H).

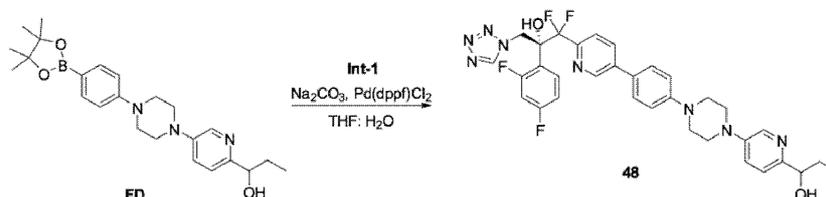
1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-1-ол (FD)



К перемешанному раствору FC (180 мг, 0.47 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (242 мг, 0.95 ммоль) и ацетат калия (187 мг, 1.91 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (52 мг, 0.07 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением соединения FD (120 мг, 0.28 ммоль, 59%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.23 (d, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.39 (dd, $J=8.6, 2.9$ Гц, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 6.97 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 5.08 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 8H), 1.76-1.53 (m, 2H), 1.27 (s, 12H), 0.82 (t, $J=7.4$ Гц, 3H).

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-1-ол (48)



К перемешанному раствору Int-1 (120 мг, 0.27 ммоль) в $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение FD (128 мг, 0.30 ммоль), карбонат натрия (90 мг, 0.83 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (30 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/EtOAc) с получением 48 (40 мг, 0.06 ммоль, 22%) в виде твердого вещества белого цвета.

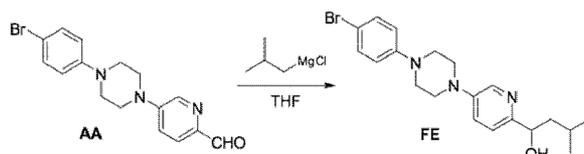
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.78 (s, 1H), 8.74 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 8.30 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.96 (dd, $J=8.2, 2.1$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.19 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.08 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.73-6.64 (m, 1H), 5.62 (d, $J=14.2$ Гц, 1H), 5.13 (d, $J=14.2$ Гц, 1H), 4.66 (t, $J=5.6$ Гц, 1H), 3.88 (br s, 1H), 3.54-3.44 (m, 4H), 3.43-3.39 (m, 4H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 0.96 (t, $J=7.3$ Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 649.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ Чистота: 98.95%; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +50.64 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Пример 49.

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3-метилбутан-1-ол (49).

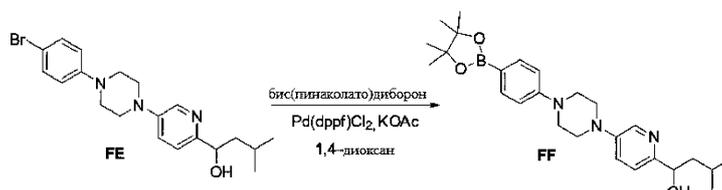
1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3-метилбутан-1-ол (FE)



К перемешанному раствору соединения AA (500 мг, 1.46 ммоль) в THF (30 мл) в атмосфере аргона добавили изобутил магния хлорид (2.1 мл, 4.33 ммоль, 2.0 М в диэтиловом простом эфире) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения FE (140 мг, 0.34 ммоль, 24%) в виде твердого вещества желтого цвета.

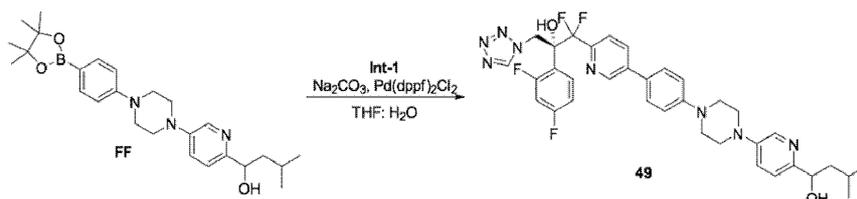
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.22 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.41-7.28 (m, 4H), 6.97 (d, J=9.0 Гц, 2H), 5.04 (d, J=5.2 Гц, 1H), 4.60-4.49 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 8H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 2H), 0.95-0.78 (m, 6H).

3-Метил-1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)бутан-1-ол (FF)



К перемешанному раствору соединения FE (140 мг, 0.34 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (140 мг, 0.55 ммоль), KOAc (101 мг, 1.03 ммоль) и продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения FF (250 мг, неочищенное) в виде густого сиропа коричневого цвета, и неочищенное соединение в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3-метилбутан-1-ол (49)



К перемешанному раствору Int-1 (100 мг, 0.23 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 15 мл) в атмосфере аргона добавили соединение FF (114 мг, 0.25 ммоль), карбонат натрия (73 мг, 0.69 ммоль) и продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (16.9 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре, перемешивали при 75°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением 49 (45 мг, 0.06 ммоль, 29%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

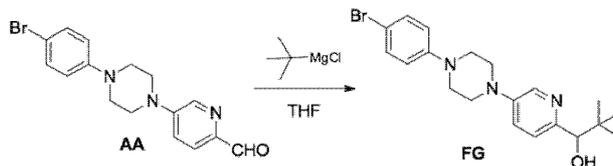
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (d, J=2.5 Гц, 1H), 7.95 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.07 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.71-6.62 (m, 1H), 5.61 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.2 Гц, 1H), 4.74 (brs, 1H), 3.65 (brs, 1H), 3.48-3.43 (m, 4H), 3.40-3.36 (m, 4H), 1.99-1.73 (m, 1H), 1.69-1.48 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.7 Гц, 3H), 0.96 (d, J=6.7 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 677.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.03%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +53.96 (c=0.1% в MeOH).

Пример 50.

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,2-диметилпропан-1-ол (50).

1-(5-(4-(4-Бромфенил) ипперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,2-диметилпропан-1-ол (FG)



К перемешанному раствору соединения AA (500 мг, 1.44 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере аргона добавили трет-бутил магния хлорид (1.08 мл, 2.16 ммоль, 2.0 М в THF) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C - комнатной температуре в течение 5 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения FG (250 мг, 0.62 ммоль, 42.8%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.30 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.40 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.23 (dd, J=8.7, 2.9 Гц, 1H), 7.11 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.86 (d, J=9.0 Гц, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.10 (brs, 1H), 3.40-3.33 (m, 8H), 0.93 (s, 9H).

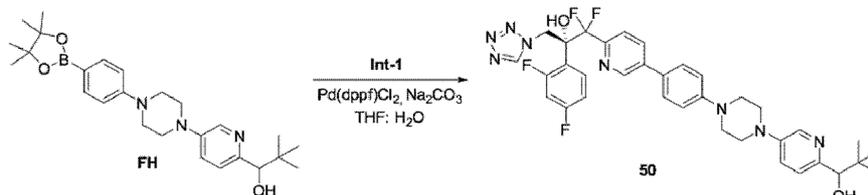
2,2-Диметил-1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-1-ол (FH)



К перемешанному раствору соединения FG (250 мг, 0.30 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (125 мг, 0.50 ммоль), KOAc (182 мг, 1.85 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (45 мг, 0.06 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 6 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения FH (160 мг, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.29 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.76 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.22 (dd, J=8.5, 2.7 Гц, 1H), 7.11 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.48-3.34 (m, 9H), 1.35 (s, 12H), 0.92 (s, 9H).

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,2-диметилпропан-1-ол (50)

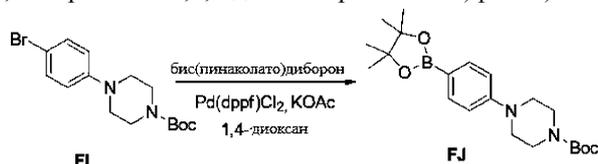


К перемешанному раствору Int-1 (120 мг, 0.27 ммоль) в THF:H₂O (4: 2, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение FH (134 мг, неочищенное), карбонат натрия (88 мг, 0.83 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 10 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0.02 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 5 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением 50 (70 мг, 0.10 ммоль, 37.4%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.25 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.17 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.48 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.40 (dd, $J=8.7, 2.6$ Гц, 1H), 7.33-7.10 (m, 6H), 6.91 (t, $J=8.3$ Гц, 1H), 5.67 (d, $J=14.6$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.03 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 4.22 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 3.46-3.32 (m, 8H), 0.84 (s, 9H);

MS (ESI): m/z 677.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 96.47%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +55.76 ($c=0.1\%$ в MeOH).
Пример 51.

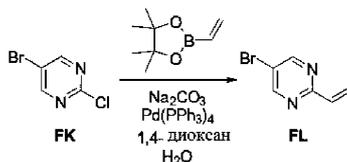
1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил) пиримидин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (51).
трет-Бутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (FJ)



К перемешанному раствору соединения FI (2.0 г, 5.86 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (2.3 г, 9.37 ммоль), KOAc (1.7 г, 17.59 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (428 мг, 0.58 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 6 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения FJ (2.0 г, 5.15 ммоль, 87%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.7 (d, $J=2.6$ Гц, 1H), 6.90 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 3.6 (m, 4H), 3.2-3.3 (m, 4H), 1.35 (s, 12H).

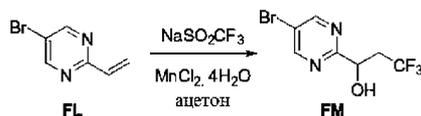
трет-Бутил (R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (FL)



К перемешанному раствору соединения FK (1.0 г, 5.18 ммоль) в 1,4-диоксане: H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (877 мг, 5.69 ммоль), карбонат натрия (1.6 г, 15.54 ммоль) и продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем Pd(PPh₃)₄ (149 мг, 0.12 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% EtOAc/гексан) с получением соединения FL (700 мг, 3.78 ммоль, 73%) в виде густого сиропа коричневого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.65 (s, 2H), 6.68-6.62 (m, 1H), 5.94 (d, $J=17.6$ Гц, 1H), 5.56 (d, $J=11.3$ Гц, 1H).

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (FM)

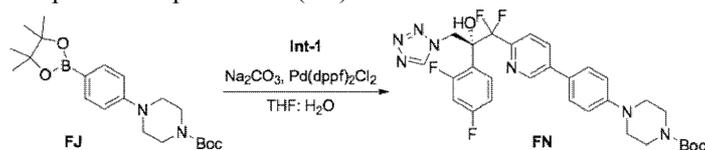


К перемешанному раствору соединения FL (350 мг, 1.89 ммоль) в ацетоне (30 мл) в атмосфере аргона добавили трифлинат натрия (1.1 г, 7.56 ммоль) и MnCl₂·4H₂O (149 мг, 0.75 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 15% EtOAc/гексан) с получением соединения FM (150 мг, 0.55 ммоль, 15%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.69 (s, 2H), 5.31-5.18 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 2H).

трет-Бутил (R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)-

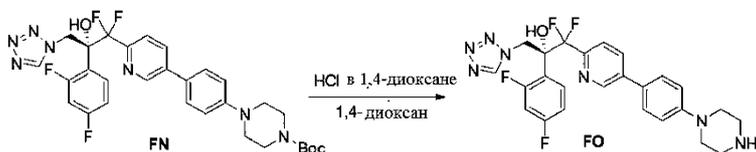
пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (FN)



К перемешанному раствору Int-1 (2.0 г, 4.62 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 50 мл) в атмосфере аргона добавили соединение FJ (1.97 г, 5.09 ммоль), карбонат натрия (1.47 мл, 13.88 ммоль) и продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)₂Cl₂ (338 мг, 0.46 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения FN (2.0 г, 3.26 ммоль, 7%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.1, 2.0 Гц, 1H), 7.68 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.96-6.81 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.7 Гц, 1H), 3.49-3.46 (m, 4H), 3.24-3.17 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (FO)



К перемешанному раствору соединения FN (1.2 г, 1.95 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили 4M HCl в 1,4-диоксане (1.2 мл, 4.89 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь погасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью 5% MeOH: CH₂Cl₂ (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество промыли n-пентаном (2×10 мл) с получением соединения FO (600 мг, 1.16 ммоль, 60%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.14 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.65 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.47 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.04 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 5.66 (d, J=14.5 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.5 Гц, 1H), 3.16-3.12 (m, 4H), 2.88-2.81 (m, 4H).

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (51)



К перемешанному раствору соединения FM (200 мг, 0.38 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение FO (113 мг, 0.42 ммоль), Ксантфос (27 мг, 0.04 ммоль), Cs₂CO₃ (380 мг, 1.16 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd₂(dba)₃ (8.9 мг, 0.09 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением 51 (15 мг, 0.02 ммоль, 5%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.94 (dd, J=8.2, 2.3 Гц, 1H), 7.60 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.51 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.70-6.59 (m, 1H), 5.62 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.10 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.06-3.99 (1H, 4H), 3.41-3.19 (m, 4H), 2.79-2.60 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H);

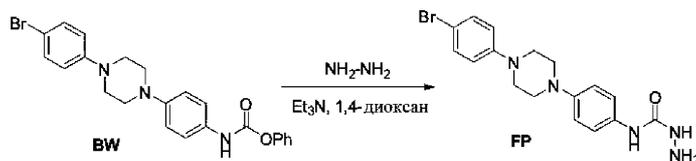
MS (ESI): m/z 704.6 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 97.86%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +53.36 (c=0.1% в MeOH).

Пример 52.

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-

ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-изопропил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (52).

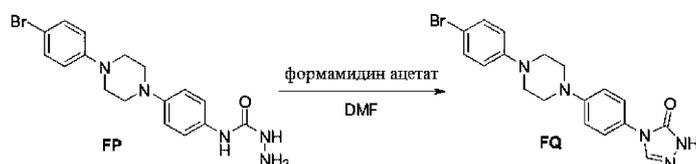
N-(4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)гидразин карбоксамид (FP)



К перемешанному раствору соединения BW (4.0 г, 8.84 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) в атмосфере аргона добавили гидрат гидразина (2.32 мл, 47.78 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) с получением твердое вещество. Твердое вещество отфильтровали, промыли водой (50 мл), изопропанолом (50 мл) и высушили при пониженном давлении с получением соединения FP (2.5 г, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.39 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 4H), 7.23 (brs, 1H), 6.96 (d, J=9.2 Гц, 2H), 6.90 (d, J=9.0 Гц, 2H), 4.29 (brs, 2H), 3.29-3.23 (m, 4H), 3.18-3.14 (m, 4H).

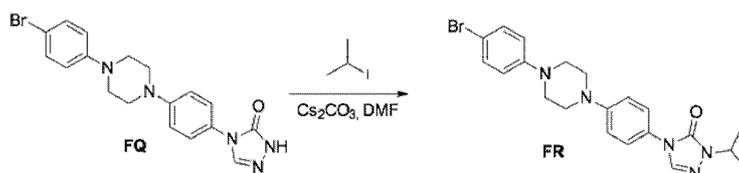
4-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (FQ)



К перемешанному раствору соединения FP (2.5 г, 6.41 ммоль) в DMF (30 мл) в атмосфере аргона добавили формамидин ацетат (2.93 г, 28.20 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) с получением твердое вещество. Твердое вещество отфильтровали и высушили при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения FQ (1 г, 2.50 ммоль, 40%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11.85 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.48 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.37 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.09 (d, J=9.2 Гц, 2H), 6.97 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.34-3.26 (m, 8H).

4-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-изопропил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (FR)



К перемешанному раствору соединения FQ (300 мг, 0.75 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат цезия (611 мг, 0.87 ммоль) и 2-йодпропан (382 мг, 2.25 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 1-5% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения FR (220 мг, 0.49 ммоль, 66.6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.60 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.02 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.84 (d, J=9.0 Гц, 2H), 4.59-4.52 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 8H), 1.42 (d, J=6.7 Гц, 6H).

2-Изопропил-4-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (FS)

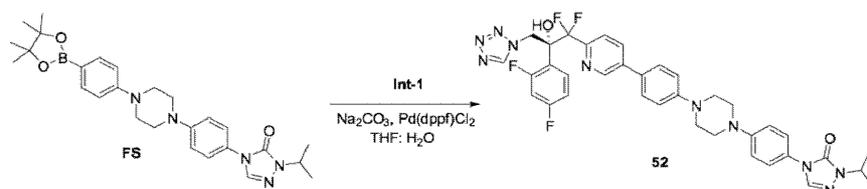


К перемешанному раствору соединения FR (220 мг, 0.49 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере

аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (202 мг, 0.79 ммоль) и ацетат калия (141 мг, 1.49 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (36 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения FS (150 мг, 0.30 ммоль, 62%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.74 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.02 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.94 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.58-4.53 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 8H), 1.41 (d, J=6.9 Гц, 6H), 1.33 (s, 12H).

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-изопропил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (52)



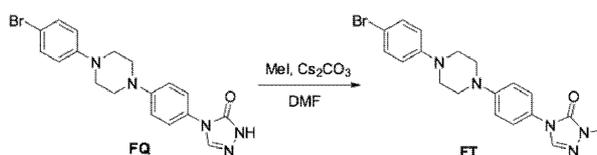
К перемешанному раствору Int-1 (130 мг, 0.30 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение FS (147 мг, 0.30 ммоль), карбонат натрия (95 мг, 0.90 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (21 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10-80% EtOAc/гексан) с получением 52 (53 мг, 0.07 ммоль, 25%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.33-7.08 (m, 7H), 6.95-6.84 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.7 Гц, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 8H), 1.30 (d, J=6.8 Гц, 6H);

MS (ESI): m/z 715.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 98.26%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +137.84 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 53.

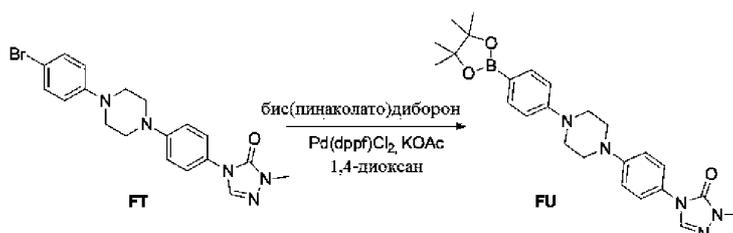
(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (53).
4-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (FT)



К перемешанному раствору соединения FQ (250 мг, 0.62 ммоль) в DMF (20 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат цезия (509 мг, 1.56 ммоль) и метилиодид (0.11 мл, 1.87 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения FT (250 мг, 0.60 ммоль, 80%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.32 (s, 1H), 7.48 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.37 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.10 (d, J=9.2 Гц, 2H), 6.97 (d, J=9.2 Гц, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.31 (s, 8H).

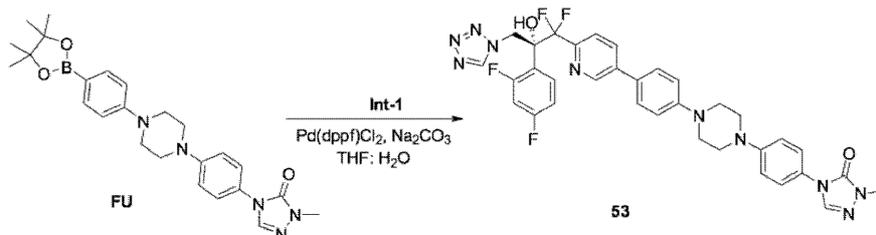
2-Метил-4-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (FU)



К перемешанному раствору соединения FT (250 мг, 0.60 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (244 мг, 0.96 ммоль) и ацетат калия (177 мг, 1.80 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (44 мг, 0.06 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/гексан) с получением соединения FU (200 мг, 0.43 ммоль, 71%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.32 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.48 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.10 (d, J=9.2 Гц, 2H), 6.97 (d, J=8.8 Гц, 2H), 3.37 (s, 8H), 3.31 (s, 3H), 1.27 (s, 12H).

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (53)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (30 мл) в атмосфере аргона добавили соединение FU (176 мг, 0.40 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 53 (60 мг, 0.09 ммоль, 25%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

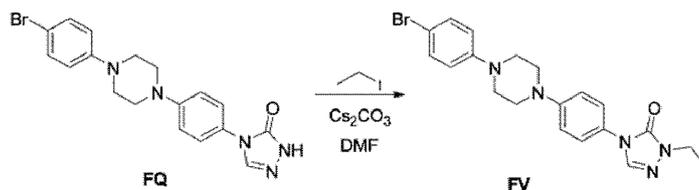
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 4H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.7 Гц, 1H), 3.44-3.32 (m, 11H);

MS (ESI): m/z 687.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 96.86%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +127.7 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 54.

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-этил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (54).

4-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-этил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (FV)

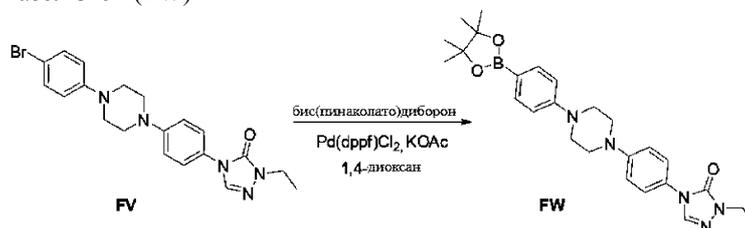


К перемешанному раствору соединения FQ (200 мг, 0.50 ммоль) в DMF (15 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат цезия (407 мг, 1.27 ммоль) и этилиодид (0.12 мл, 1.5 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной

хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения FV (200 мг, 0.46 ммоль, 75%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.32 (s, 1H), 7.49 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.38 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.10 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.97 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 8H), 1.25 (t, J=7.2 Гц, 3H).

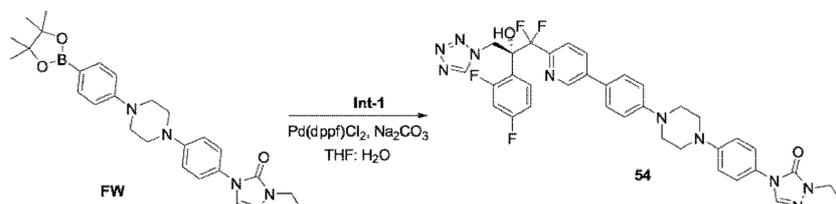
2-Этил-4-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (FV)



К перемешанному раствору соединения FV (200 мг, 0.46 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (189 мг, 0.80 ммоль) и ацетат калия (137 мг, 1.40 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (34 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения FW (180 мг, 0.37 ммоль, 81%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.46 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.49 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.12 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.98 (d, J=8.1 Гц, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.41-3.31 (m, 8H), 1.29-1.26 (m, 3H), 1.17 (s, 12H).

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-этил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (54)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение FW (181 мг, 0.35 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением 54 (70 мг, 0.1 ммоль, 25%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

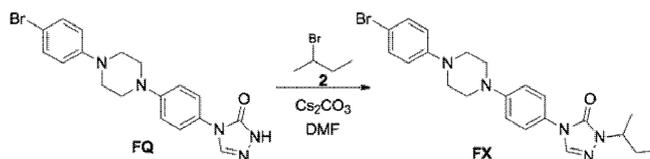
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.58-7.47 (m, 3H), 7.36-7.02 (m, 7H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.7 Гц, 1H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.44-3.29 (m, 8H), 1.25 (t, J=7.2 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 701.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 94.32%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +110.48 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 55.

2-(втор-Бутил)-4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (55).

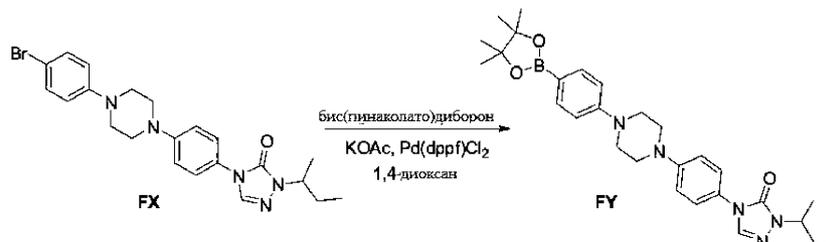
4-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(втор-бутил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (FX)



К перемешанному раствору соединения FQ (300 мг, 0.75 ммоль) в DMF (20 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат цезия (611 мг, 1.87 ммоль) и 2-бромбутан 2 (308 мг, 2.25 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения FX (220 мг, 0.48 ммоль, 64.5%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.32 (s, 1H), 7.50 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.38 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.10 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.97 (d, J=9.2 Гц, 2H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 8H), 1.87-1.53 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.8 Гц, 3H), 0.79 (t, J=7.4 Гц, 3H).

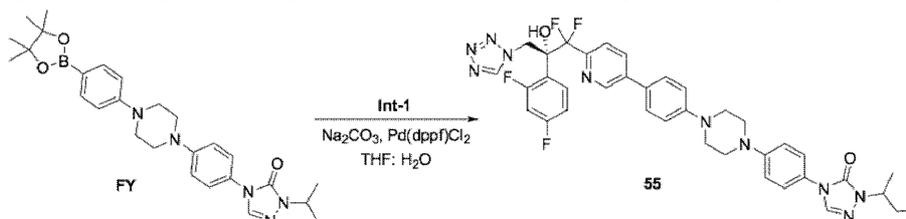
2-(втор-Бутил)-4-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (FY)



К перемешанному раствору соединения FX (220 мг, 0.48 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (195 мг, 0.77 ммоль), KOAc (142 мг, 1.48 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (35 мг, 0.04 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и снова продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре, перемешивали при возврате флегмы в течение 16 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения FY (140 мг, 0.27 ммоль, 57.6%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.32 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.50 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.10 (d, J=9.2 Гц, 2H), 6.98 (d, J=8.8 Гц, 2H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 8H), 1.78-1.56 (m, 2H), 1.27 (s, 12H), 1.07 (s, 3H), 0.79 (t, J=7.4 Гц, 3H).

2-(втор-Бутил)-4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Р-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (55)



К перемешанному раствору Int-1 (100 мг, 0.23 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение FY (139 мг, 0.27 ммоль), карбонат натрия (74 мг, 0.70 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 10 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (17 мг, 0.02 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 12 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном

давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 80% EtOAc/гексан) с получением 55 (35 мг, 0.05 ммоль, 23.4%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=8.3, 2.0$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.58-7.43 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.23-7.08 (m, 5H), 6.97-6.88 (m, 1H), 5.67 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.51-3.32 (m, 8H), 1.80-1.58 (m, 2H), 1.29 (d, $J=6.8$ Гц, 3H), 0.80 (t, $J=7.3$ Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 729.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 98.49%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{19}$: +76.16 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Пример 56.

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(4-(1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (56).

1-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)этан-1-ол (FZ).

Та же методика, которая применялась для получения соединения ЕК, применялась для синтеза FZ (350 мг, 0.96 ммоль, 69.7%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

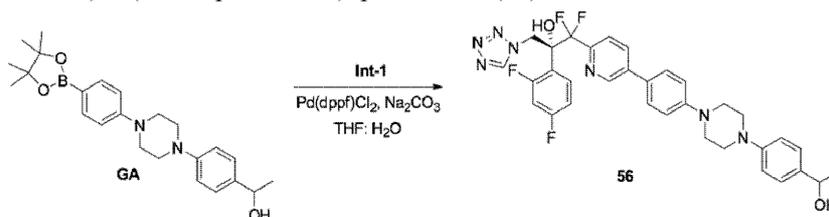
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.37 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 7.20 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 6.97-6.93 (m, 4H), 4.93 (d, $J=4.1$ Гц, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 8H), 1.29 (d, $J=6.4$ Гц, 3H).

1-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)этан-1-ол (GA)



К перемешанному раствору соединения FZ (350 мг, 0.96 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (392 мг, 1.55 ммоль), KOAc (285 мг, 2.90 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (70 мг, 0.09 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 12 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения GA (170 мг, 0.41 ммоль, 43%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета. LC-MS: m/z 409.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ при 3.55 RT (84% чистота).

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(4-(1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (56)



К перемешанному раствору Int-1 (130 мг, 0.30 ммоль) в THF:H₂O (4: 2, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение GA (151 мг, 0.36 ммоль), карбонат натрия (96 мг, 0.90 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 10 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0.03 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и снова продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре, перемешивали при 80°C в течение 5 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением 56 (70 мг, 0.11 ммоль, 33.6%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 8.16 (dd, $J=8.3, 2.1$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.48 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.22 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.13 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.96 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.67 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 4.94 (d, $J=4.3$ Гц, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 4H), 3.28-3.25 (m, 4H), 1.29 (d, $J=6.4$ Гц, 3H);

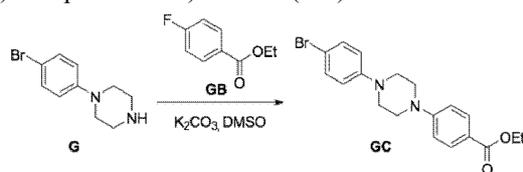
MS (ESI): m/z 632.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$; ВЭЖХ: 95.67%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +46.68 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Пример 57.

4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-

ил)фенил)пиперазин-1-ил)-N-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)бензамид (57).

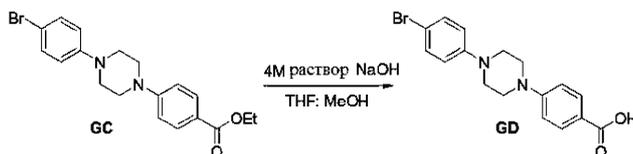
Этил 4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)бензоат (GC)



К перемешанному раствору соединения G (1 г, 4.14 ммоль) в DMSO (10 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (1.1 г, 8.29 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 мин. Затем соединение GB (0.8 мл, 4.97 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили ледяной водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20-40% EtOAc/гексан) с получением соединения GC (400 мг, 1.02 ммоль, 25%) в виде бесцветного полутвердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.96 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.38 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.91 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.83 (d, J=9.0 Гц, 2H), 4.37-4.31 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 4H), 3.34-3.28 (m, 4H), 1.38 (t, J=7.2 Гц, 3H).

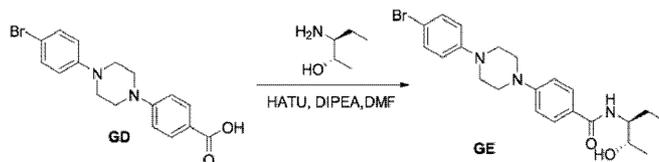
4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота (GD)



К перемешанному раствору соединения GC (1.0 г, 2.57 ммоль) в THF: MeOH (5 мл) в атмосфере аргона добавили 4M раствор NaOH (10 мл) при 0°C и перемешивали при возврате флегмы в течение 18 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь концентрировали для удаления избытка растворителя, и остаток подкислили с применением 1.0н. раствора HCl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество промыли n-пентаном с получением GD (500 мг, 1.38 ммоль, 53%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.72 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.37 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.96 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.86 (br d, J=8.8 Гц, 2H), 3.31-3.21 (m, 8H).

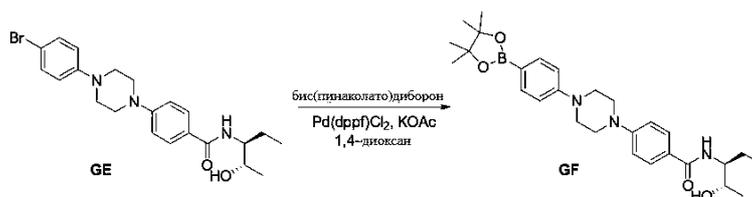
4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)-N-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)бензамид (GE)



К перемешанному раствору соединения GD (500 мг, 1.38 ммоль) в DMF (20 мл) добавили (2S,3S)-3-аминопентан-2-ол (143 мг, 1.38 ммоль), HATU (633 мг, 1.66 ммоль) и этилдиизопропиламин (0.48 мл, 2.77 ммоль) при 0°C в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения GE (300 мг, 0.68 ммоль, 49%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.75 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.38 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.96 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Гц, 2H), 4.56 (d, J=6.4 Гц, 1H), 3.77-3.58 (1H,2H), 3.52-3.47 (1H, 4H), 3.38-3.33 (m, 4H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.88 (t, J=7.4 Гц, 3H).

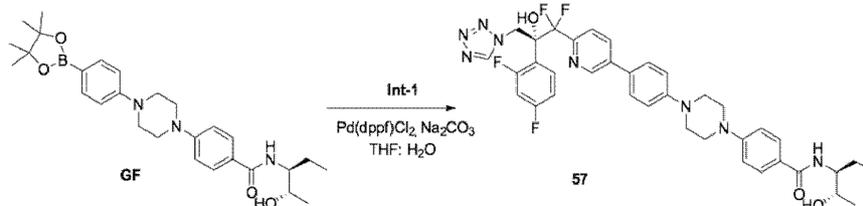
N-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензамид (GF)



К перемешанному раствору соединения GE (300 мг, 0.68 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (285 мг, 1.08 ммоль) и ацетат калия (200 мг, 2.04 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (49 мг, 0.068 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (25 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 60% EtOAc/гексан) с получением соединения GF (300 мг, 77% LC-MS чистота) в виде бесцветного полутвердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.79 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.56 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.01 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.96 (d, J=8.8 Гц, 2H), 4.56 (d, J=6.4 Гц, 1H), 3.77-3.58 (1H,2H), 3.52-3.47 (m, 4H), 3.38-3.33 (m, 4H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.00 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.88 (t, J=7.4 Гц, 3H).

4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиримидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-N-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)бензамид (57)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.35 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение GF (201 мг, 0.408 ммоль), карбонат натрия (140 мг, 1.02 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (12.5 мг, 0.017 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 60°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/DCM) с получением 57 (44 мг, 0.061 ммоль, 17.5%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

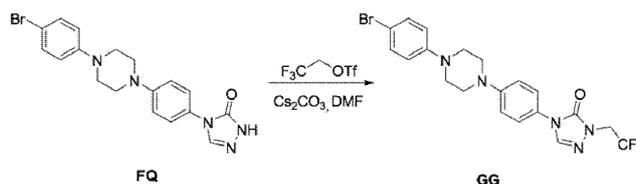
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.95 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.61 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.42-7.36 (m 1H), 7.06 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.96 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.71-6.63 (m, 1H), 6.20 (d, J=8.9 Гц, 1H), 5.61 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.2 Гц, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.48-3.46 (m, 8H), 2.08 (br s, 1H), 1.76-1.59 (m, 2H), 1.24 (d, J=6.3 Гц, 3H), 1.00 (t, J=7.4 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 719.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 96.83%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +44.16 (c=0.1% в MeOH).

Пример 58.

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиримидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (58).

4-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (GG)

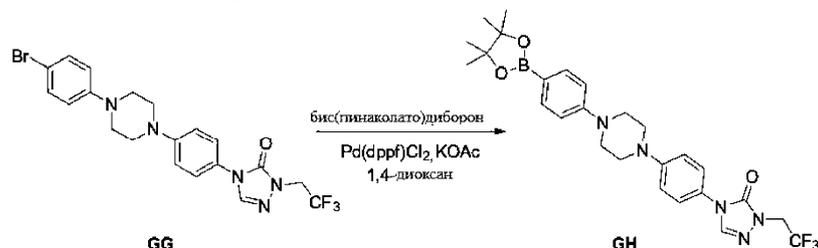


К перемешанному раствору соединения FQ (200 мг, 0.50 ммоль) в DMF (15 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат цезия (489 мг, 1.5 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (0.18 мл, 1.25 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 ч. Развитие реакции контролировали

посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения GG (220 мг, 0.45 ммоль, 73%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.40-7.36 (1H, 2H), 7.12 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.00-6.93 (1H, 2H), 4.71-4.64 (m, 2H), 3.37-3.27 (m, 8H).

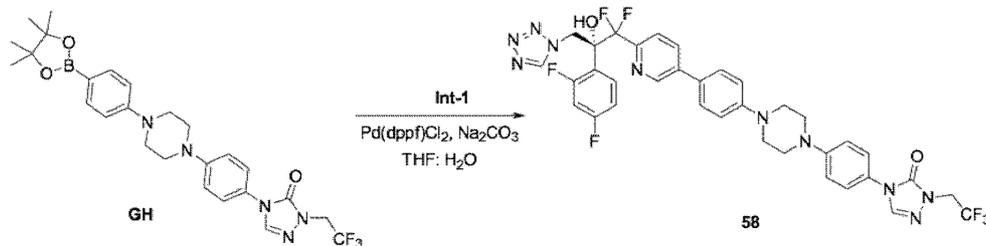
4-(4-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (GH)



К перемешанному раствору соединения GG (220 мг, 0.45 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаcolato)диборан (185 мг, 0.73 ммоль) и ацетат калия (134 мг, 1.36 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (33 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения GH (200 мг, 0.37 ммоль, 83%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.46 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.49 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.12 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.98 (d, J=8.1 Гц, 2H), 4.70-4.64 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 8H), 1.17 (s, 12H).

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (58)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение GH (200 мг, 0.38 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 60% EtOAc/гексан) с получением 58 (55 мг, 0.07 ммоль, 21%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

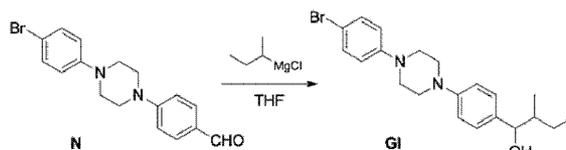
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.22-7.09 (1H, 5H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.8 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.8 Гц, 1H), 4.71-4.64 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 8H);

MS (ESI): m/z 755.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 93.35%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +126 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 59.

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метилбутан-1-ол (59).

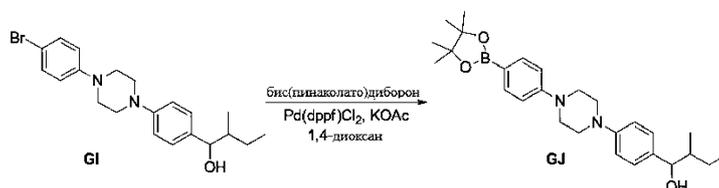
1-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метилбутан-1-ол (G1)



К перемешанному раствору соединения N (500 мг, 1.14 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере аргона добавили втор-бутил магния хлорид (2.1 мл, 4.34 ммоль, 2.0 М в простом эфире) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения GI (400 мг, 0.99 ммоль, 68%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.37 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.14 (dd, J=8.8, 2.4 Гц, 2H), 6.98-6.88 (m, 4H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 0.5H), 4.21-4.19 (m, 0.5H), 3.30-3.19 (m, 8H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.40-1.22 (m, 1H), 0.87-0.76 (m, 4.5H), 0.65 (d, J=6.7 Гц, 1.5H).

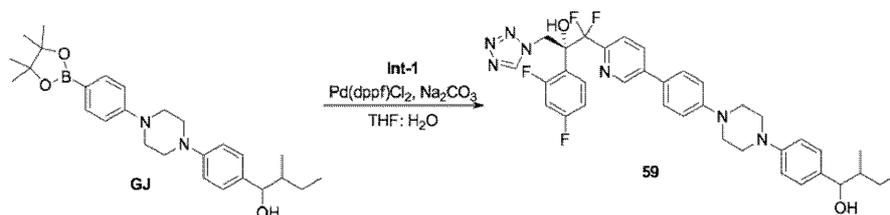
2-Метил-1-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)бутан-1-ол (GJ)



К перемешанному раствору соединения GI (400 мг, 0.99 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (403 мг, 1.58 ммоль) и ацетат калия (291 мг, 2.97 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (72 мг, 0.09 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения GJ (250 мг, 0.55 ммоль, 56%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.54 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.17-7.08 (1H, 2H), 6.97 (d, J=8.4 Гц, 2H), 6.93 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 0.5H), 4.21-4.19 (m, 0.5H), 3.37-3.35 (m, 4H), 3.24-3.22 (m, 4H), 1.61-1.46 (m, 2H), 1.27 (s, 12H), 1.22-1.10 (m, 1H), 0.88-0.73 (m, 4.5H), 0.65 (d, J=6.7 Гц, 1.5H).

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метилбутан-1-ол (59)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение GJ (187 мг, 0.41 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 60% EtOAc/гексан) с получением 59 (60 мг, 0.08 ммоль, 25%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.32-7.07 (m, 7H), 6.99-6.83 (m, 3H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.7

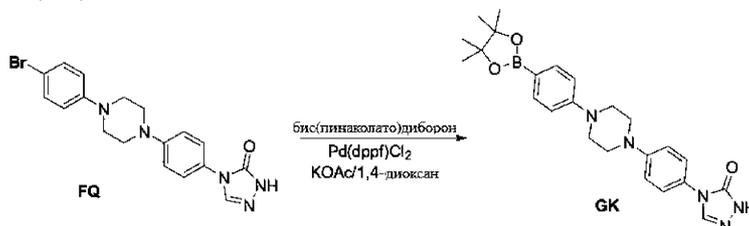
Гц, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 0.5H), 4.22-4.20 (m, 0.5H), 3.44-3.30 (m, 4H), 3.29-3.26 (m, 4H), 1.69-1.46 (m, 2H), 1.40-1.19 (m, 1H), 0.88-0.80 (m, 4.5H), 0.66 (d, J=6.8 Гц, 1.5H);

MS (ESI): m/z 674.4 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 96.56%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +56 (c=0.1% в MeOH).

Пример 60.

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (60).

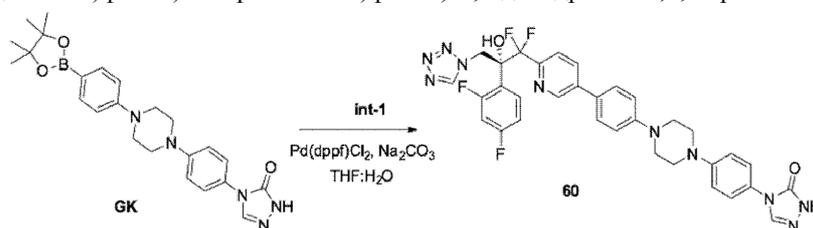
4-(4-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (GK)



К перемешанному раствору соединения FQ (400 мг, 1.00 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборон (404 мг, 1.60 ммоль) и ацетат калия (294 мг, 3.00 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (73.1 мг, 0.10 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 4% MeOH/гексан) с получением соединения GK (200 мг, 0.44 ммоль, 44%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 11.86 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.48 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.09 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.97 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.39-3.37 (m, 4H), 3.31 (s, 4H), 1.27 (s, 12H).

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (60)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (30 мл) в атмосфере аргона добавили соединение GK (170 мг, 0.38 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 60 (70 мг, 0.10 ммоль, 30%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

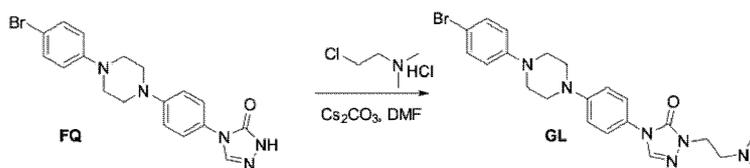
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11.86 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.24-7.09 (m, 5H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.7 Гц, 1H), 3.45-3.39 (m, 4H), 3.37-3.32 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 673.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 96.58%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +137.9 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 61.

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-(диметиламино)этил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (61).

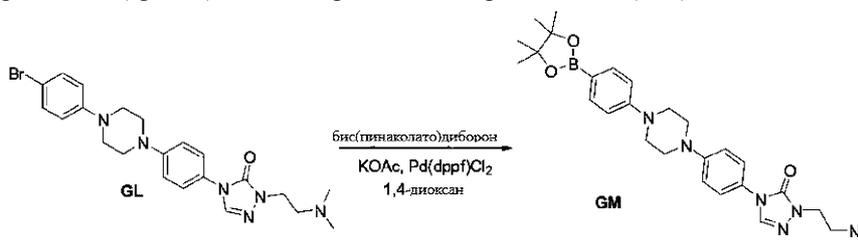
4-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-(диметиламино)этил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (GL)



К перемешанному раствору соединения FQ (400 мг, 1.0 ммоль) в DMF (20 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат цезия (1.3 г, 4 ммоль) и 2-хлор-N, N-диметилаэтан-1-амин гидрохлорид (432 мг, 3.0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (30 мл), полученное твердое вещество отфильтровали и высушили при пониженном давлении с получением соединения GL (300 мг, 0.63 ммоль, 63.6%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.33 (s, 1H), 7.50 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.38 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.10 (d, J=9.3 Гц, 2H), 6.97 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.80 (t, J=6.5 Гц, 2H), 3.34-3.23 (m, 8H), 2.56 (t, J=6.5 Гц, 2H), 2.17 (s, 6H).

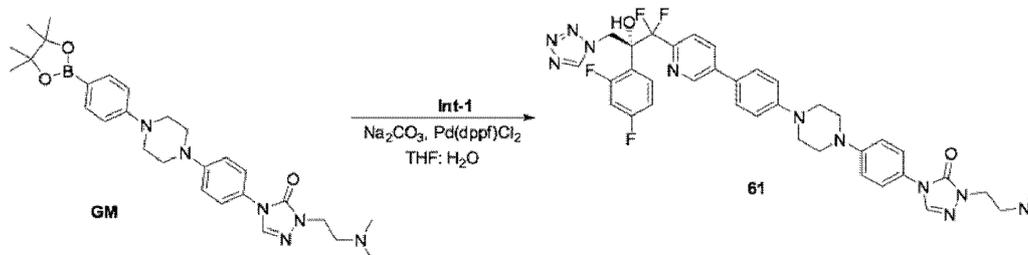
2-(2-(Диметиламино)этил)-4-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (GM)



К перемешанному раствору соединения GL (300 мг, 0.63 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (258 мг, 1.01 ммоль), KOAc (187 мг, 1.91 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (46 мг, 0.06 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и снова продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре, перемешивали при 110°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 7% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения GM (220 мг, 0.42 ммоль, 66.8%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.33 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.50 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.10 (d, J=9.2 Гц, 2H), 6.98 (d, J=8.8 Гц, 2H), 3.81 (t, J=6.5 Гц, 2H), 3.42-3.34 (m, 8H), 2.56-2.55 (m, 2H), 2.18 (brs, 6H), 1.27 (s, 12H).

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-(диметиламино)этил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (61)



К перемешанному раствору Int-1 (130 мг, 0.30 ммоль) в THF:H₂O (4:2, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение GM (187 мг, 0.36 ммоль), карбонат натрия (96 мг, 0.90 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 10 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0.03 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10

мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением 61 (50 мг, 0.06 ммоль, 22.4%) в виде твердого вещества желтого цвета.

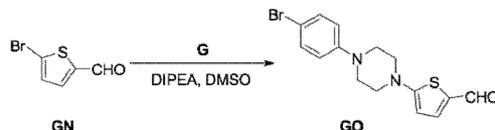
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=8.3, 2.0$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.34-7.22 (m, 2H), 7.21-7.08 (m, 5H), 6.95-6.86 (m, 1H), 5.67 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 3.83 (t, $J=6.4$ Гц, 2H), 3.41-3.35 (m, 8H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.21 (s, 6H);

MS (ESI): m/z 742.4 $[\text{M-H}]^-$; ВЭЖХ: 97.28%; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +51.28 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Пример 62.

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (62).

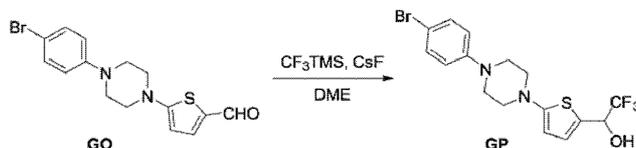
5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)тиофен-2-карбальдегид (GO)



К перемешанному раствору 1-(4-бромфенил)пиперазина G (2 г, 8.29 ммоль) в DMSO (20 мл) в атмосфере аргона добавили диизопропилэтиламин (3 мл, 16.59 ммоль) и 5-бромтиофен-2-карбальдегид GN (1.7 г, 9.12 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 6 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения GO (700 мг, неочищенное) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9.58 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 6.81 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 6.17 (d, $J=3.9$ Гц, 1H), 3.51-3.48 (m, 4H), 3.31-3.28 (m, 4H).

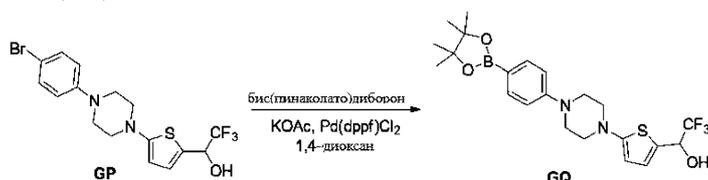
1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)тиофен-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (GP)



К перемешанному раствору соединения GO (1.5 г, 4.27 ммоль) в 1,2-DME (50 мл) в атмосфере аргона добавили фторид цезия (1.0 г, 6.41 ммоль) и CF_3TMS (1.8 мл, 12.82 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 32 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью 1 N HCl (20 мл), перемешивали в течение 2 ч и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10-30% EtOAc /гексан) с получением соединения GP (600 мг, 1.42 ммоль, 33%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.37 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 6.90 (d, $J=3.8$ Гц, 1H), 6.83 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 6.07 (d, $J=3.9$ Гц, 1H), 5.15-5.06 (m, 1H), 3.35-3.13 (m, 8H), 2.48 (d, 5.14 Гц, 1H).

2,2,2-Трифтор-1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)тиофен-2-ил)этан-1-ол (GQ)

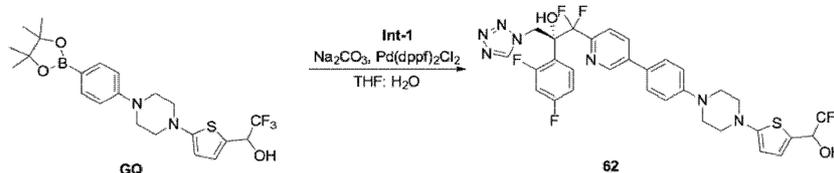


К перемешанному раствору соединения GP (300 мг, 0.71 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (358 мг, 1.42 ммоль) и ацетат калия (280 мг, 2.85 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (80 мг, 0.10 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при понижен-

ном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения GQ (200 мг, 0.42 ммоль, 60%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.71 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 6.93-6.90 (m, 3H), 6.05 (d, $J=3.9$ Гц, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 4H), 3.31-3.28 (m, 4H), 2.42 (d, $J=5.14$ Гц, 1H), 1.30 (s, 12H).

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (62)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (9:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение GQ (178 мг, 0.38 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (38 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением 62 (75 мг, 0.10 ммоль, 31%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

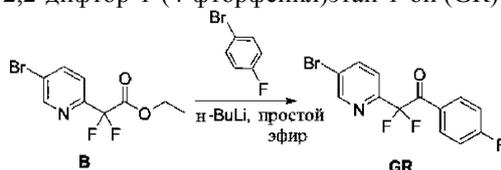
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.17 (dd, $J=8.3, 2.1$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.48 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.34-7.09 (m, 5H), 6.95-6.87 (m, 3H), 6.15 (d, $J=3.9$ Гц, 1H), 5.67 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.31-5.23 (m, 1H), 5.11 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 3.42-3.37 (m, 4H), 3.26-3.19 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 692.5 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 95%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +61.5 (с=0.1% в MeOH).

Пример 63(+).

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (63(+)).

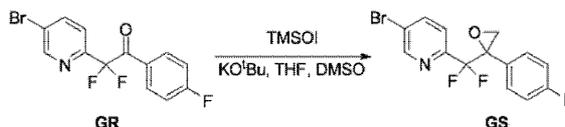
2-(5-Бромпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)этан-1-он (GR)



К перемешанному раствору 1-бром-4-фторбензола (6.24 г, 35.7 ммоль) в диэтиловом простом эфире (25 мл) добавили *n*-BuLi (30 мл, 44.62 ммоль, 1.6 М в гексанах) при -78°C в атмосфере аргона и перемешивали в течение 1 ч. Затем соединение B (5 г, 17.85 ммоль) в диэтиловом простом эфире (25 мл) добавили к реакционной смеси при -78°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакцию погасили насыщенным раствором хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2×200 мл). Объединенные органические слои промыли соляным раствором (100 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 4% EtOAc/гексан) с получением соединения GR (2.8 г, 8.51 ммоль, 48%) в виде жидкости коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.67 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 8.14-8.10 (m, 2H), 8.03 (dd, $J=8.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.72 (dd, $J=8.4, 0.6$ Гц, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H).

5-Бром-2-(дифтор(2-(4-фторфенил)оксиран-2-ил)метил)пиридин (GS)



К перемешанному раствору трет-бутоксиды калия (1 г, 8.93 ммоль) в THF: DMSO (2:1, 22 мл) в атмосфере аргона добавили триметилсульфония иодид (2.05 г, 9.36 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем соединение GR (2.8 г, 8.51 ммоль) в THF (10 мл) добавили к реакционной смеси при 0°C и перемешивали в течение еще 1 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакцию погасили насыщенным раствором хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали

с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 4% EtOAc/Гексаны) с получением соединения GS (1.6 г, 4.67 ммоль, 49%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

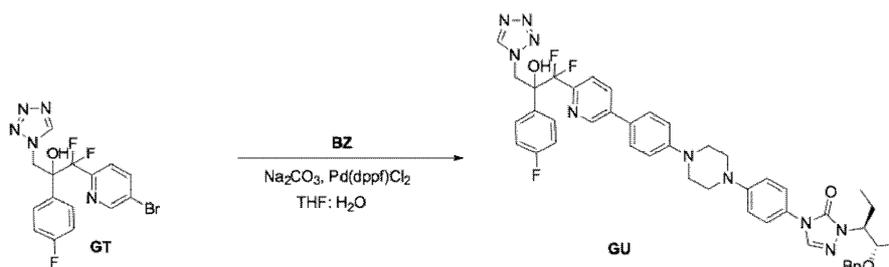
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.70 (s, 1H), 7.87 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.30-7.37 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 2H), 3.42-3.40 (m, 1H), 2.90-2.87 (m, 1H).

1-(5-Бромпиридин-2-ил)-1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (GT)



К перемешанному раствору соединения GS (1.6 мг, 4.66 ммоль) в DMF (20 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (960 мг, 6.99 ммоль) и 1H-тетразол (650 мг, 9.32 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения GT (600 мг, 0.57 ммоль, 31%) в виде твердого вещества белого цвета. LC-MS: 415.9 [M+2H]⁺ при 2.38 RT (96.22% чистота).

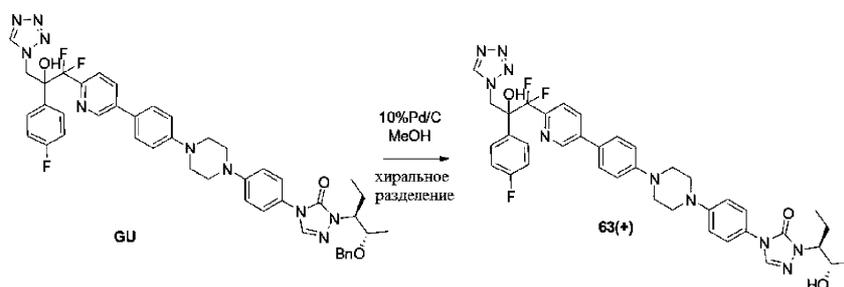
2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (GU)



К перемешанному раствору соединения GT (300 мг, 0.22 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BZ (540 мг, 0.86 ммоль), карбонат натрия (229 мг, 2.16 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (53 мг, 0.07 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при возврате флегмы в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/DCM) с получением соединения GU (500 мг, 0.60 ммоль, 83%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.92 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.49 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 6H), 7.10-7.03 (m, 3H), 5.61 (d, J=14.5 Гц, 1H), 5.17 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.53 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.27 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 8H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.23 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.79 (t, J=7.4 Гц, 3H).

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-Дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (63(+))



К перемешанному раствору соединения GU (450 мг, 0.54 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (200 мг) и концентрированную HCl (0.1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере водорода (50 пси). Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь подщелочили насыщенным раствором карбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/DCM) с получением 63 (250 мг, 0.30 ммоль, 62%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

Подробное описание хиральной препаративной ВЭЖХ.

63 (250 мг, 0.33 ммоль) разделили посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с нормальной фазой (Chiralpak IA®, 250×20 мм, 5μ; применяя 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (50:50) (35:65) в качестве подвижной фазы; скорость потока: 20 мл/мин) с получением 63(+) (76 мг). Чистота по хиральной ВЭЖХ: 100%, R_t=16.32 мин (CHIRALPAK-IA®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (50:50) (35:65); скорость потока: 1.0 мл/мин);

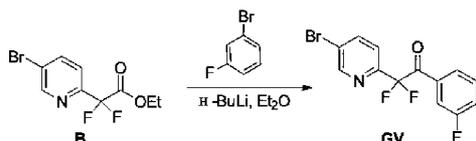
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.92 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.53 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.15-7.02 (m, 7H), 5.61 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.17 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.66 (d, J=4.9 Гц, 1H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.47-3.34 (m, 8H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.12 (d, J=5.9 Гц, 3H), 0.74 (t, J=7.3 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 741.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 93.84%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +101.0 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 64(+).

(+)-4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (64(+)).

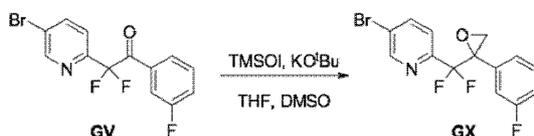
2-(5-Бромпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-1-(3-фторфенил)этан-1-он (GV)



К перемешанному раствору 1-бром-3-фторбензола (6.9 г, 39.27 ммоль) в диэтиловом простом эфире (50 мл) добавили n-BuLi (25 мл, 39.27 ммоль, 1.6 M в гексанах) при -78°C в атмосфере аргона и перемешивали в течение 1 ч. Затем соединение B (10 г, 35.71 ммоль) в диэтиловом простом эфире (50 мл) добавили к реакционной смеси при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакцию погасили насыщенным раствором хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×200 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 4% EtOAc/гексан) с получением соединения GV (6.9 г, 20.90 ммоль, 59%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.67 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.04 (dd, J=8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H).

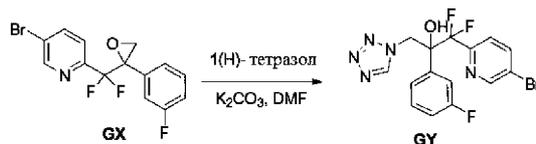
5-Бром-2-(дифтор(2-(3-фторфенил)оксиран-2-ил)метил)пиридин (GX)



Перемешанный раствор TMSOI (5.05 г, 22.99 ммоль) и трет-бутоксид калия (2.56 г, 22.99 ммоль) в THF:DMSO (3:1, 60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем соединение GV (6.9 г, 20.90 ммоль) добавили к реакционной смеси при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили раствором хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 4% EtOAc/гексан) с получением соединения GX (2.7 г, 7.84 ммоль, 38%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.71 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.88 (dd, J=8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 3.45 (d, J=5.3 Гц, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H).

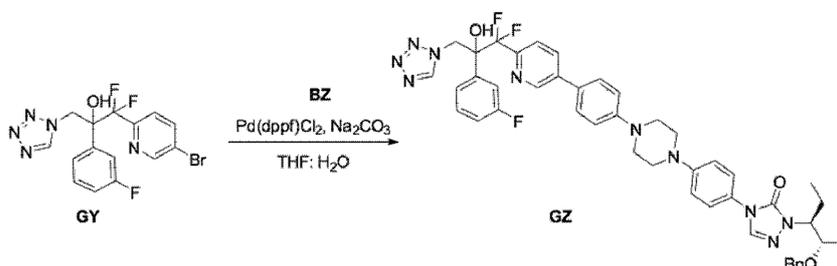
1-(5-Бромпиридин-2-ил)-1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (GY)



К перемешанному раствору соединения GX (2.7 г, 7.84 ммоль) в DMF (27 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (2.16 г, 15.69 ммоль) и 1Н-Тетразол (824 мг, 11.77 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения GY (1.6 г, 3.86 ммоль, 49%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=8.7, 2.9 Гц, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.15 (s, 2H).

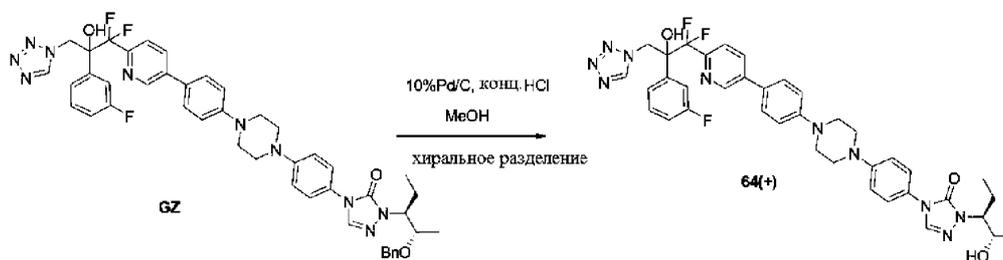
2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (GZ)



К перемешанному раствору соединения GY (500 мг, 1.20 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BZ (902 мг, 1.44 ммоль), карбонат натрия (384 мг, 3.62 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (88 мг, 0.12 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения GZ (750 мг, 0.90 ммоль, 75%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.78 (s, 1H), 8.68 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.90 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.42 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.25-7.15 (m, 7H), 7.07-7.01 (m, 4H), 6.90-6.85 (m, 1H), 5.26-5.12 (m, 2H), 4.63 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.40 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.49-3.36 (m, 8H), 1.27 (d, J=6.3 Гц, 3H), 1.24 (s, 2H), 0.88 (t, J=7.3 Гц, 3H).

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-Дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (64(+))



К перемешанному раствору соединения GZ (600 мг, 0.72 ммоль) в MeOH (12 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (200 мг) и концентрированную соляную кислоту (0.1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч в атмосфере водорода. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили насыщенным раствором карбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество растерли с н-пентаном (2×20 мл) с получением 64 (400 мг, 0.54 ммоль, 75%) в виде твердого вещества грязновато-

белого цвета.

Подробности хиральной препаративной ВЭЖХ.

64 (400 мг, 0.54 ммоль) разделили посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с нормальной фазой (Chiralpak IB®, 250×20 мм, 5μ; применяя 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (80:20) (50:50); скорость потока: 20 мл/мин) с получением 64(+) (110 мг). Чистота по хиральной ВЭЖХ: 100%, R_t=6.19 мин (CHIRALPAK-IB®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (80:20) (50:50); скорость потока: 1.0 мл/мин);

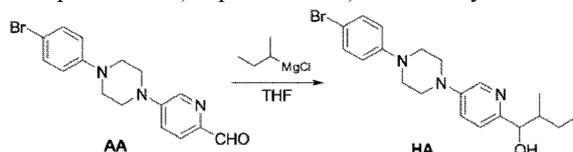
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.2, 1.9 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.53 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.47 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 6H), 5.62 (d, J=14.5 Гц, 1H), 5.18 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.66 (d, J=4.9 Гц, 1H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.47-3.34 (m, 8H), 1.71 (t, J=6.9 Гц, 2H), 1.12 (d, J=5.8 Гц, 3H), 0.74 (t, J=7.2 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 741.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 95.94%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +38.6 (c=0.1% в MeOH).

Пример 65.

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилбутан-1-ол (65).

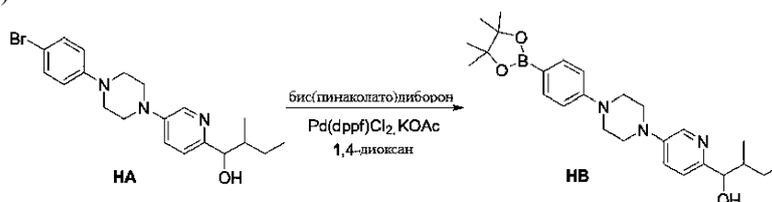
1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилбутан-1-ол (НА)



К перемешанному раствору соединения AA (300 мг, 0.86 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере аргона добавили втор-бутил магния иодид (2.6 мл, 5.20 ммоль, 2.0 М в THF) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20-30% EtOAc/гексан) с получением соединения НА (200 мг, 0.49 ммоль, 57%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.24 (s, 1H), 7.36-7.36 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 1H), 6.97 (d, J=9.0 Гц, 2H), 5.01-4.99 (m, 1H), 4.45-4.27 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 8H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.48-1.33 (m, 1H), 1.20-1.01 (m, 1H), 0.87 (br t, J=7.4 Гц, 3H), 0.73 (d, J=6.9 Гц, 3H).

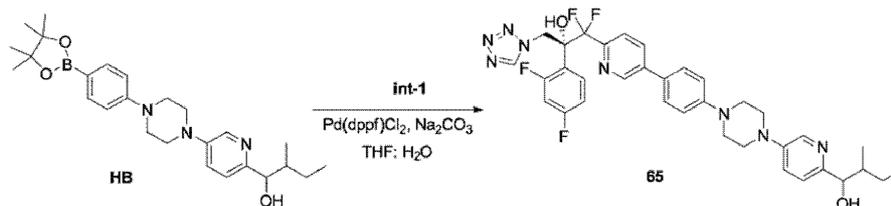
2-Метил-1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)бутан-1-ол (НВ)



К перемешанному раствору соединения НА (200 мг, 0.50) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (201 мг, 0.80 ммоль) и ацетат калия (145 мг, 1.50 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (36 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч.

Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали, фильтрат погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения НВ (165 мг, 0.36 ммоль, 74%) в виде твердого вещества коричневого цвета, и неочищенное вещество в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS: 452.3 [M+H]⁺ при 3.79, 3.82 RT (28.53%, 49.15% чистота).

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилбутан-1-ол (65)



К перемешанному раствору Int-1 (130 мг, 0.30 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 15 мл) в атмосфере аргона добавили соединение HB (162 мг, 0.36 ммоль), карбонат натрия (95.4 мг, 0.90 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (65.8 мг, 0.09 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали, фильтрат разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/CH₂Cl₂) с последующей препаративной ВЭЖХ с получением 65 (20 мг, 0.03 ммоль, 10%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

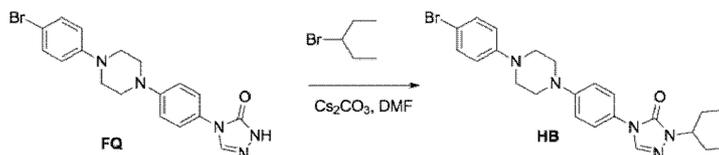
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.26 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.47-4.30 (m, 1H), 3.46-3.32 (m, 8H), 1.84-1.69 (m, 1H), 1.49-1.24 (m, 1H), 1.18-1.01 (m, 1H), 0.87 (t, J=7.4 Гц, 3H), 0.73 (d, J=6.9 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 677.3 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.13%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +53.56 (c=0.1% в MeOH).

Пример 66.

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(пентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (66).

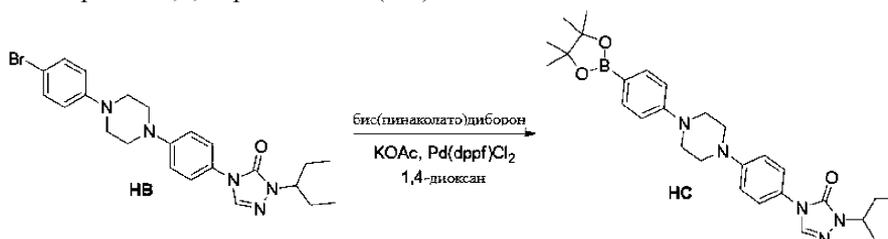
4-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(пентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (HB)



К перемешанному раствору соединения FQ (300 мг, 0.75 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат цезия (733 мг, 2.25 ммоль) и 3-бромпентан (340 мг, 2.25 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения HB (220 мг, 0.46 ммоль, 62.6%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.33 (s, 1H), 7.50 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.36 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.09 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.96 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 4H), 3.34-3.24 (m, 4H), 1.73-1.58 (m, 4H), 0.76 (t, J=7.4 Гц, 6H).

2-(Пентан-3-ил)-4-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (HC)

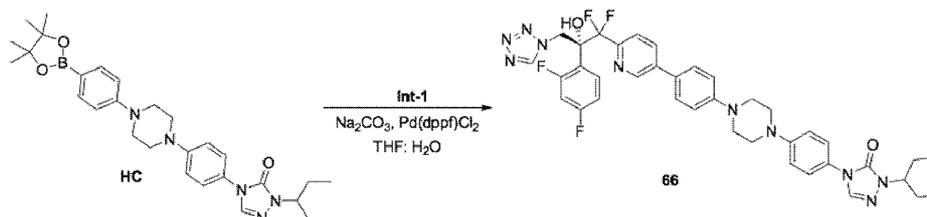


К перемешанному раствору соединения HB (220 мг, 0.46 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (190 мг, 0.75 ммоль), KOAc (137 мг, 1.40 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (34 мг, 0.04 ммоль) добавили к

реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения HC (170 мг, 0.32 ммоль, 70.2%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.35 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 4H), 7.10 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.98 (d, J=8.7 Гц, 2H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 8H), 1.76-1.60 (m, 4H), 1.27 (s, 12H), 0.78 (t, J=7.4 Гц, 6H).

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(пентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (66)



К перемешанному раствору Int-1 (120 мг, 0.27 ммоль) в THF:H₂O (4: 2, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение HC (172 мг, 0.33 ммоль), карбонат натрия (88 мг, 0.83 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 10 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0.02 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и снова продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре, перемешивали при 80°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 70% EtOAc/гексан) с получением 66 (45 мг, 0.06 ммоль, 22%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

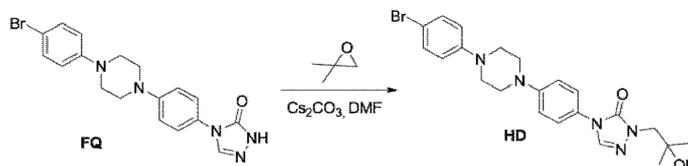
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.53 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 4H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 5.11 (d, J=14.8 Гц, 1H), 3.96-3.73 (m, 1H), 3.47-3.33 (m, 8H), 1.74-1.66 (m, 4H), 0.78 (t, J=7.3 Гц, 6H);

MS (ESI): m/z 743.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 96.16%; оптическое вращение [α]_D²⁶: +13.8 (c=0.1% в MeOH).

Пример 67.

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (67).

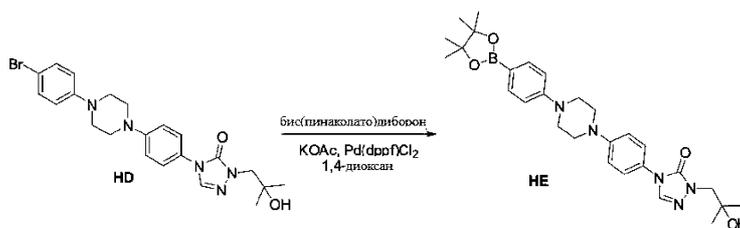
4-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (HD)



К перемешанному раствору соединения FQ (200 мг, 0.50 ммоль) в DMF (5 мл) в атмосфере аргона добавили 2,2-диметилоксиран (324 мг, 4.50 ммоль) и карбонат цезия (244 мг, 0.75 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до 60°C в течение 48 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения HD (90 мг, 0.20 ммоль, 38%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.77 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.03 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.83 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.38-3.30 (m, 8H), 1.30 (s, 6H).

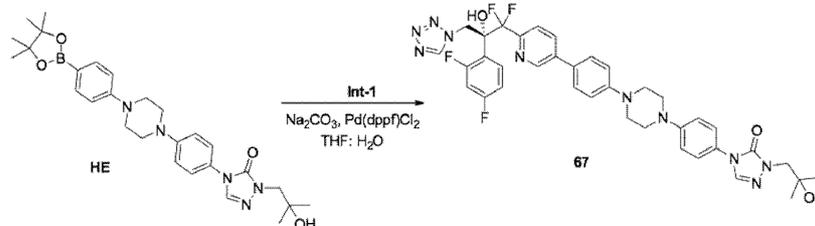
2-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (HE)



К перемешанному раствору соединения HD (300 мг, 0.63 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (257 мг, 1.01 ммоль), KOAc (186 мг, 1.90 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (46.4 мг, 0.06 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь отфильтровали, фильтрат разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×50 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюированной с помощью 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения HE (150 мг, 0.28 ммоль, 45%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.32 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 4H), 7.09 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.98 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.40-3.37 (m, 8H), 1.27 (s, 12H), 1.12 (s, 6H).

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (67)



К перемешанному раствору Int-1 (130 мг, 0.25 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение HE (107 мг, 0.25 ммоль), карбонат натрия (79.5 мг, 0.75 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (18.2 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 67 (50 мг, 0.07 ммоль, 26%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

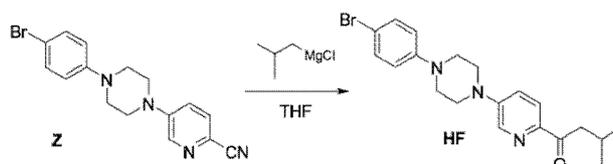
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.51-7.48 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.18-7.10 (m, 4H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.8 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.8 Гц, 1H) 4.60 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.41-3.30 (m, 8H), 1.14 (s, 6H);

MS (ESI): m/z 745.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 93.42%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +50.3 (c=0.1% в MeOH).

Пример 68.

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,3-диметилбутан-1-ол (68).

1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3-метилбутан-1-он (HF)

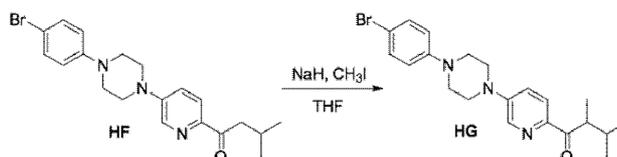


К перемешанному раствору соединения Z (2.0 г, 5.83 ммоль) в THF (20 мл) в атмосфере аргона добавили изобутил магния хлорид (8.74 мл, 17.49 ммоль, 2.0 М в диэтиловом простом эфире) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения HF (1.3 г, 3.24

ммоль, 56%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.33 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.00 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.23 (dd, $J=8.7, 2.9$ Гц, 1H), 6.85 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 3.57-3.52 (m, 4H), 3.37-3.33 (m, 4H), 3.04 (d, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.00 (d, $J=6.9$ Гц, 6H).

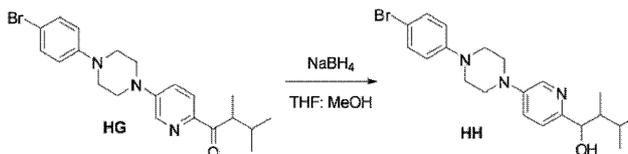
1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,3-диметилбутан-1-он (HG)



К перемешанному раствору соединения HF (800 мг, 1.99 ммоль) в THF (25 мл) в атмосфере аргона добавили гидрид натрия (71 мг, 2.99 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем метил иодид (0.191 мл, 2.99 ммоль) добавили к реакционной смеси при 0°C . Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 36 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили ледяной водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (50 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10-20% EtOAc/гексан) с получением соединения HG (550 мг, 1.32 ммоль, 66%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.35 (d, $J=2.8$ Гц, 1H), 8.01 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.24 (dd, $J=8.9, 3.0$ Гц, 1H), 6.85 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 4H), 3.41-3.28 (m, 4H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.12 (d, $J=7.0$ Гц, 3H), 0.93 (d, $J=6.8$ Гц, 6H).

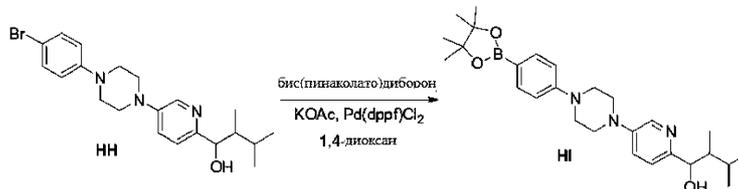
1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,3-диметилбутан-1-ол (HH)



К перемешанному раствору соединения HG (500 мг, 1.20 ммоль) в THF:EtOH (1: 1, 55 мл) в атмосфере аргона добавили боргидрид натрия (136 мг, 3.60 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили ледяной водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промыли водой (30 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения HH (300 мг, 0.71 ммоль, 54%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.31 (d, $J=2.6$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.25 (dd, $J=8.5, 2.7$ Гц, 1H), 7.13 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 6.86 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 3.40-3.29 (m, 8H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.74-1.72 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.9$ Гц, 3H), 0.90 (d, $J=6.7$ Гц, 3H), 0.65 (d, $J=7.2$ Гц, 3H).

2,3-Диметил-1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)бутан-1-ол (HI)

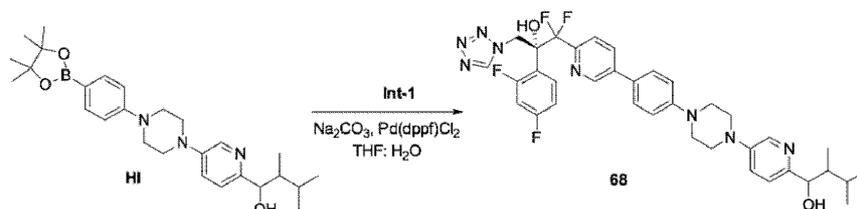


К перемешанному раствору соединения HH (300 мг, 0.71 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (291 мг, 1.14 ммоль) и ацетат калия (204 мг, 2.15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (52 мг, 0.07 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-3% MeOH/ CH_2Cl_2) с получением соединения HI (200 мг, 0.43 ммоль, 60%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.29 (d, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.74 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.23 (dd, $J=8.5, 2.9$ Гц, 1H),

7.11 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.94 (d, J=8.7 Гц, 2H), 4.44 (t, J=7.2 Гц, 1H), 3.46-3.30 (m, 9H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.33 (s, 12H), 0.94 (d, J=6.9 Гц, 3H), 0.89 (d, J=6.8 Гц, 3H), 0.63 (d, J=7.0 Гц, 3H).

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-2-ил)-2,3-диметилбутан-1-ол (68)



К перемешанному раствору Int-1 (110 мг, 0.40 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 35 мл) в атмосфере аргона добавили соединение HI (200 мг, 0.43 ммоль), карбонат натрия (117 мг, 1.11 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (27 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50-90% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 68 (74 мг, 0.10 ммоль, 27%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

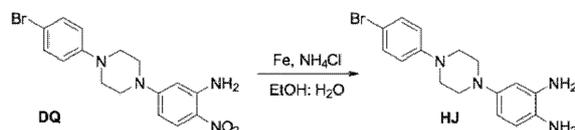
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.25 (d, J=2.8 Гц, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=8.7, 2.8 Гц, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.22-7.11 (m, 3H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.8 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.8 Гц, 1H), 4.98 (d, J=5.3 Гц, 1H), 4.30 (dd, J=8.3, 5.3 Гц, 1H), 3.48-3.33 (m, 8H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.9 Гц, 3H), 0.80 (d, J=6.8 Гц, 3H), 0.48 (d, J=6.9 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 691.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 98.39%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +47.08 (c=0.1% в MeOH).

Пример 69.

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(2-изопропил-1,1-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (69).

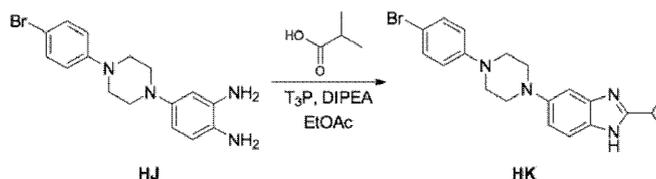
4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)бензол-1,2-диамин (HJ)



К перемешанному раствору соединения DQ (5 г, 13.26 ммоль) в EtOH: вода (4:2, 150 мл) в атмосфере аргона добавили порошок железа (3.7 г, 66.31 ммоль) и хлорид аммония (7.09 г, 132.62 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Летучие соединения выпарили при пониженном давлении. Остаток разбавили водой (100 мл), подщелочили водным аммиачным раствором (50 мл) и экстрагировали с помощью 10% MeOH: CH₂Cl₂ (2×100 мл). Объединенные органические слои промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения HJ (3 г, 8.64 ммоль, 65%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.35 (d, J=9.8 Гц, 2H), 6.92 (d, J=8.6 Гц, 2H), 6.42 (d, J=9.6 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.09-6.06 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.23-3.20 (m, 4H), 3.01-2.98 (m, 4H).

5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)-2-изопропил-1H-бензо[d]имидазол (HK)



К перемешанному раствору соединения HJ (300 мг, 0.86 ммоль) в EtOAc (5 мл) в атмосфере аргона добавили изомасляную кислоту (0.1 мл, 1.29 ммоль), T₃P (0.5 мл, 1.72 ммоль, 50% в EtOAc) и DIPEA (0.2 мл, 1.29 ммоль) в запаянной трубке при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили

раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения НК (120 мг, 0.30 ммоль, 35%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7.43 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.37 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (dd, J=8.7, 2.3 Гц, 1H), 6.96 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.41-3.25 (m, 4H), 3.24-3.15 (m, 4H), 3.23-3.12 (m, 1H), 1.42 (d, J=6.9 Гц, 6H).

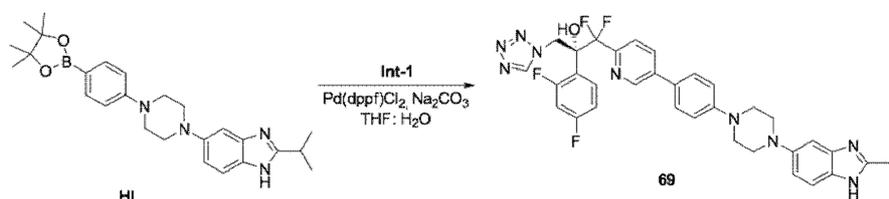
2-Изопропил-5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол (HL)



К перемешанному раствору соединения НК (120 мг, 0.30 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (122 мг, 0.48 ммоль) и ацетат калия (88.6 мг, 0.90 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения HL (120 мг, 0.26 ммоль, 60%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 11.95 (brs, 1H), 7.54 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.35 (d, J=8.7 Гц, 1H), 6.97 (d, J=8.4 Гц, 2H), 6.92 (dd, J=8.7, 2.0 Гц, 1H), 3.42-3.38 (m, 4H), 3.24-3.15 (1H, 4H), 3.12-3.07 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.9 Гц, 6H), 1.27 (s, 12H).

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(2-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (69)



К перемешанному раствору Int-1 (100 мг, 0.23 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение HL (123 мг, 0.27 ммоль), карбонат натрия (73.6 мг, 0.69 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (17 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2-3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 69 (35 мг, 0.05 ммоль, 27%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

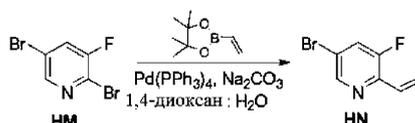
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 14.14 (brs, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.71 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.61 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.48 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.33-7.09 (m, 7H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.12 (d, J=14.7 Гц, 1H), 3.49-3.40 (1H, 9H), 1.43 (d, J=7.0 Гц, 6H);

MS (ESI): m/z 672.6 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 98.73%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +46.32 (c=0.1% в MeOH).

Пример 70.

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (70).

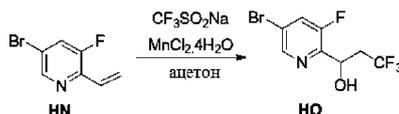
5-Бром-3-фтор-2-винилпиридин (HN)



К перемешанному раствору 2,5-дибром-3-фторпиридина (11 М; 2.0 г, 7.87 ммоль) в 1,4-диоксане:Н₂O (4:1, 50 мл) в атмосфере аргона добавили 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (1.2 г, 7.87 ммоль), карбонат натрия (2.5 г, 23.62 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(PPh₃)₄ (227 мг, 0.19 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% EtOAc/гексан) с получением соединения HN (1.0 г, 4.97 ммоль, 63%) в виде бесцветного сиропа.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.45 (s, 1H), 7.56 (dd, J=9.4, 2.0 Гц, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.43 (dd, J=17.4, 1.6 Гц, 1H), 5.62 (dd, J=10.9, 1.6 Гц, 1H).

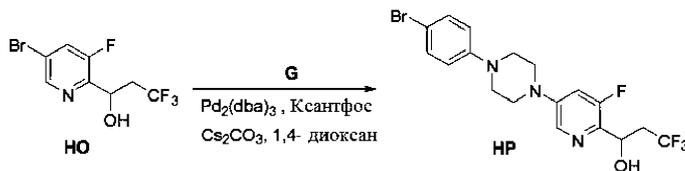
1-(5-Бром-3-фторпиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (НО)



К перемешанному раствору соединения HN (1.0 г, 4.97 ммоль) в ацетоне (25 мл) в атмосфере аргона добавили натрия трифторметансульфинат (3.1 г, 19.90 ммоль), MnCl₂·4H₂O (392 мг, 1.99 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Летучие соединения выпарили при пониженном давлении. Остаток разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc/гексан) с получением соединения HO (500 мг, 1.73 ммоль, 35%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.51 (s, 1H), 7.66 (dd, J=8.7, 1.8 Гц, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 3.95 (d, J=7.5 Гц, 1H), 2.70-2.49 (m, 2H).

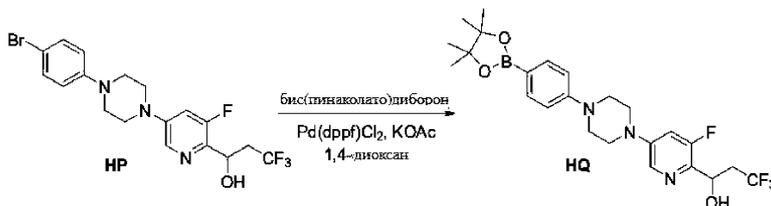
1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (HP)



К перемешанному раствору соединения HO (300 мг, 1.24 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере аргона добавили G (394 мг, 1.36 ммоль), Ксантфос (87 мг, 0.14 ммоль), Cs₂CO₃ (1.2 г, 3.73 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd₂(dba)₃ (57 мг, 0.06 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 25% EtOAc/гексан) с получением соединения HP (250 мг, 0.55 ммоль, 49%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.20 (s, 1H), 7.38 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.31 (dd, J=13.6, 2.0 Гц, 1H), 6.97 (d, J=9.0 Гц, 2H), 5.62 (d, J=6.1 Гц, 1H), 5.08-5.05 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 4H), 3.29-3.24 (m, 4H), 2.91-2.75 (m, 2H).

3,3,3-Трифтор-1-(3-фтор-5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-1-ол (HQ)

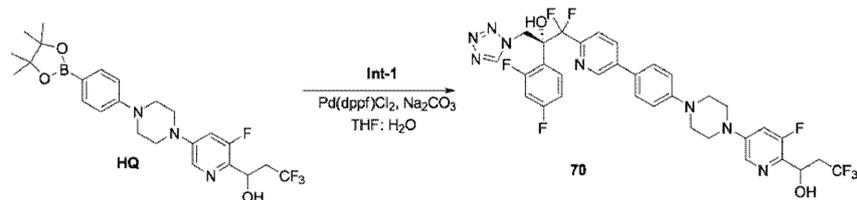


К перемешанному раствору соединения HP (250 мг, 0.55 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)дифторборон (226 мг, 0.89 ммоль) и ацетат калия (164 мг, 1.67 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (168 мг, 0.22 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой

(20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения HQ (150 мг, 0.30 ммоль, 54%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.98-6.87 (m, 3H), 5.27-5.20 (m, 1H), 4.51 (brs, 1H), 3.44-3.40 (m, 8H), 2.69-2.45 (m, 2H), 1.24 (s, 12H).

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (70)



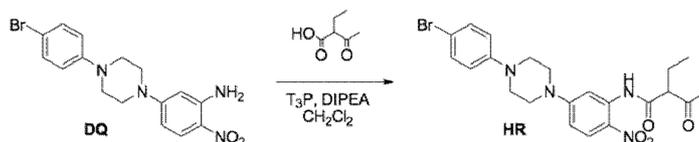
К перемешанному раствору Int-1 (100 мг, 0.23 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение HQ (137 мг, 0.27 ммоль), карбонат натрия (73.6 мг, 0.69 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (17 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 70% EtOAc/гексан) с получением 70 (40 мг, 0.05 ммоль, 24%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.37-7.17 (m, 4H), 7.15 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.95-6.82 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.8 Гц, 1H), 5.63 (d, J=6.1 Гц, 1H), 5.15-5.02 (m, 2H), 3.43-3.41 (m, 8H), 2.87-2.72 (m, 2H). MS (ESI): m/z 721.4 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.46%; оптическое вращение [α]_D²⁵: +11.60 (c=0.1% в MeOH).

Пример 71.

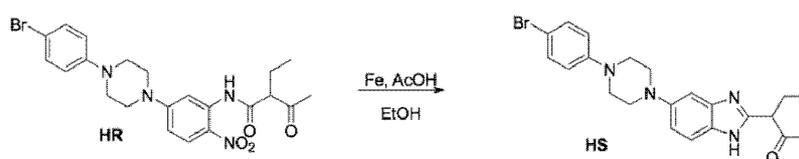
3-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пентан-2-ол (71).

N-(5-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-2-этил-3-оксобутанамид (HR)



К перемешанному раствору соединения DQ (1 г, 2.65 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл) в атмосфере аргона добавили 2-этил-3-оксобутановую кислоту (1.02 г, 7.93 ммоль), T₃P (2.5 мл, 7.95 ммоль, 50% в EtOAc) и диизопропилэтиламин (1.4 мл, 7.95 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением неочищенного HR (500 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. Вещество применяли в таком виде на следующей стадии.

3-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пентан-2-он (HS)

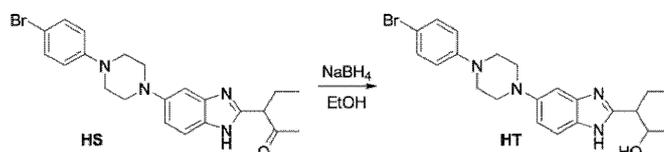


К перемешанному раствору соединения HR (700 мг, 1.43 ммоль) в AcOH: EtOH (1: 1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили Fe порошок (572 мг, 10.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×50 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на

силикагеле (элюированной с помощью 50% EtOAc/гексан) с получением соединения HS (500 мг, 1.13 ммоль, 79%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.84 (d, $J=9.8$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.28 (s, 2H), 6.94 (d, $J=9.6$ Гц, 2H), 6.46-6.41 (m, 1H), 6.26 (d, $J=2.6$ Гц, 1H), 3.51-3.46 (m, 4H), 3.34-3.24 (m, 4H).

3-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пентан-2-ол (HT)

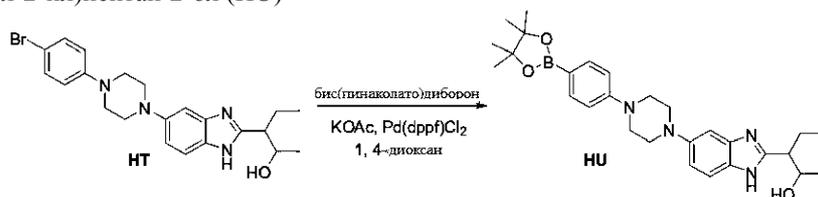


К перемешанному раствору соединения HS (500 мг, 1.13 ммоль) в MeOH (30 мл) в атмосфере аргона добавили боргидрид натрия (215 мг, 5.68 ммоль) при 0°C.

Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 72 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×30 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения HT (450 мг, 1.01 ммоль, 89%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.30 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 6.92 (d, $J=7.5$ Гц, 2H), 6.79 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 4H), 3.10-3.05 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 1H), 1.01 (d, $J=5.4$ Гц, 3H), 0.75 (t, $J=6.8$ Гц, 3H).

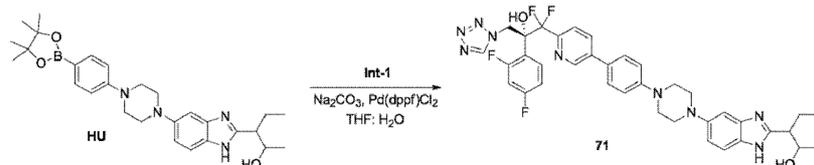
3-(5-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пентан-2-ол (HU)



К перемешанному раствору соединения HT (500 мг, 1.12 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (571 мг, 2.25 ммоль) и ацетат калия (442 мг, 4.51 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (123 мг, 0.16 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 60% EtOAc/гексан) с получением соединения HU (280 мг, 0.57 ммоль, 51%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.30 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 6.92 (d, $J=7.5$ Гц, 2H), 6.79 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.30 (s, 12H), 1.20-1.10 (m, 1H), 1.01 (d, $J=5.4$ Гц, 3H), 0.75 (t, $J=6.8$ Гц, 3H).

3-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пентан-2-ол (71)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (9:1, 30 мл) в атмосфере аргона добавили соединение HU (186 мг, 0.38 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (38 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной

хроматографии на силикагеле (элюент: 5% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 71 (75 мг, 0.10 ммоль, 31%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.35 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.79 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.67 (d, J=15.0 Гц, 1H), 5.11 (d, J=15.0 Гц, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 1H), 1.01 (d, J=5.4 Гц, 3H), 0.75 (t, J=6.8 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 716.6 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 95.48%; оптическое вращение [α]_D²⁵: +19.2 (c=0.1% в MeOH).

Пример 72.

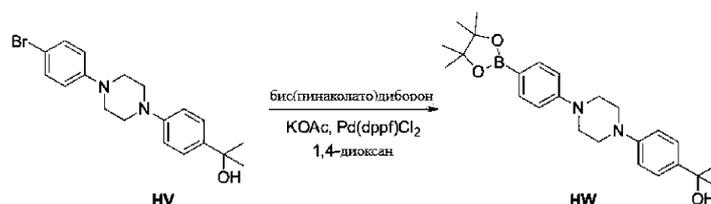
(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (72).

2-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-ол (HV).

Та же самая методика, применяемая для получения соединения ЕК, применялась для синтеза соединения HV (280 мг, 0.75 ммоль, 89%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.41 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.36 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.94 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.84 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.35-3.20 (m, 8H), 1.54 (s, 6H).

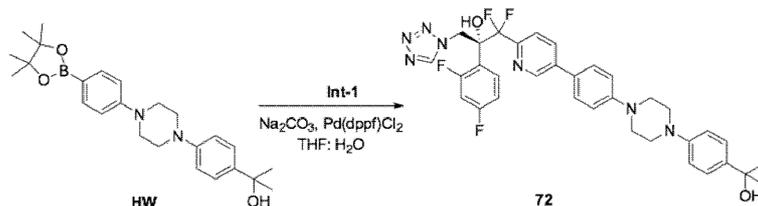
2-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пропан-2-ол (HW)



К перемешанному раствору соединения HV (280 мг, 0.74 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (303 мг, 1.19 ммоль), KOAc (219 мг, 2.23 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (54.5 мг, 0.07 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и снова продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре, перемешивали при 90°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения HW (280 мг, 0.66 ммоль, 88%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.73 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.41 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.94 (dd, J=8.8, 2.4 Гц, 4H), 3.45-3.39 (m, 4H), 3.36-3.28 (1H, 4H), 1.57 (s, 6H), 1.33 (s, 12H).

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (72)



К перемешанному раствору Int-1 (130 мг, 0.30 ммоль) в THF:H₂O (4: 2, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение HW (152 мг, 0.36 ммоль), карбонат натрия (95 мг, 0.90 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 10 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0.03 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 4 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан), которое далее очистили посредством препаративной ВЭЖХ с получением 72 (14 мг, 0.12 ммоль, 34%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.1 Гц, 1H), 7.94 (dd, J=2.3, 8.3 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.51 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.43 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.40-7.31 (1H, 2H), 7.06 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.96 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.81-6.73 (m, 1H), 6.70-6.61 (m, 1H), 5.62 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.10 (d, J=14.2

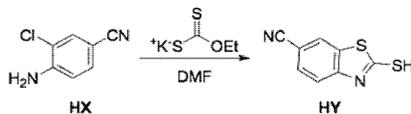
Гц, 1H), 3.48-3.41 (1H, 4H), 3.39-3.34 (1H, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

MS (ESI): m/z 648.5 $[M+H]^+$; ВЭЖХ: 91.43%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +133.6 ($c=0.1\%$ в CH_2Cl_2).

Пример 73.

(R)-2-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбонитрил (73).

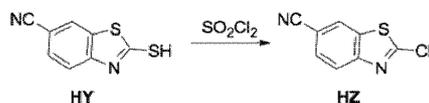
2-Меркаптобензо[d]тиазол-6-карбонитрил (HY)



К перемешанному раствору 4-амино-3-хлорбензонитрила (HX; 1.0 г, 6.55 ммоль) в DMF (20 мл) в атмосфере аргона добавили калия О-этилкарбодитиоат (2.62 г, 16.38 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и подкислили, применяя 2н. HCl, до pH 2, с получением твердое вещество. Твердое вещество отфильтровали, промыли гексаном (2×20 мл) и высушили при пониженном давлении с получением соединения HY (700 мг, 3.64 ммоль, 56%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 14.13 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (dd, $J=8.1, 1.2$ Гц, 1H), 7.41 (d, $J=8.1$ Гц, 1H).

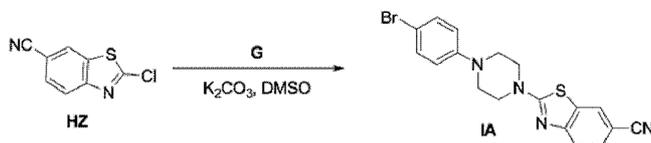
2-Хлорбензо[d]тиазол-6-карбонитрил (HZ)



Смесь соединения HY (2.1 г, 10.93 ммоль) в SO_2Cl_2 (20 мл) в атмосфере аргона перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили ледяной водой (50 мл), с получением твердое вещество. Твердое вещество отфильтровали. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10-20% EtOAc/гексан) с получением соединения HZ (600 мг, 3.08 ммоль, 28%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 8.70 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.98 (dd, $J=8.5, 1.7$ Гц, 1H).

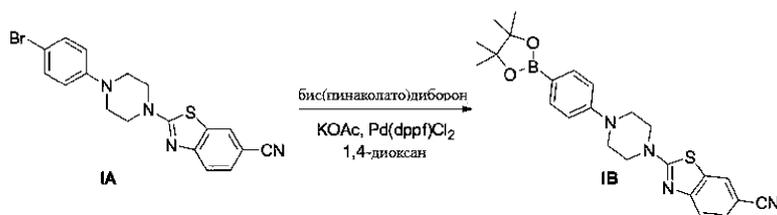
2-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбонитрил (IA)



К перемешанному раствору соединения HZ (600 мг, 3.08 ммоль) в DMSO (15 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (1.28 г, 9.25 ммоль) и G (743 мг, 3.08 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили ледяной водой (30 мл), с получением твердое вещество. Твердое вещество отфильтровали. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10-40% EtOAc/гексан) с получением соединения IA (800 мг, 2.0 ммоль, 65%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.33 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=8.4, 1.8$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 6.96 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 3.81-3.74 (m, 4H), 3.31-3.34 (m, 4H).

2-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбонитрил (IB)

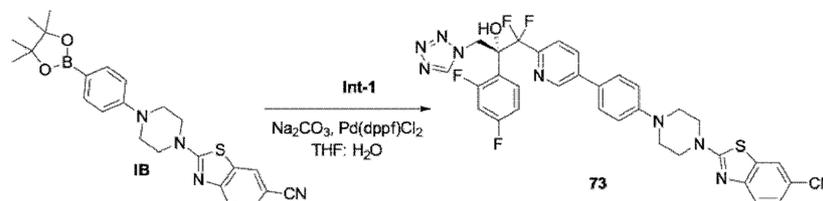


К перемешанному раствору соединения IA (400 мг, 1.02 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (407 мг, 1.60 ммоль) и ацетат калия (285 мг, 3.00 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (75 мг, 0.10 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20

мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10-20% EtOAc /гексан) с получением соединения **IB** (350 мг, 0.78 ммоль, 79%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.34 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=8.4, 1.6$ Гц, 1H), 7.55 (dd, $J=8.5, 1.5$ Гц, 3H), 6.97 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 3.81-3.75 (m, 4H), 3.48-3.36 (m, 4H), 1.27 (s, 12H).

(R)-2-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбонитрил (**73**)



К перемешанному раствору **Int-1** (150 мг, 0.36 ммоль) в $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 28:7 мл) в атмосфере аргона добавили соединение **IB** (170 мг, 0.38 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc /гексан) с получением **73** (70 мг, 0.10 ммоль, 30%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

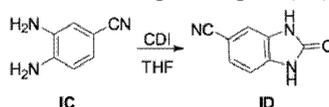
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.90 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.33 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 8.16 (dd, $J=8.2, 2.2$ Гц, 1H), 7.73-7.64 (m, 3H), 7.55 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.18-1.76 (m, 1H), 7.12 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 6.91-6.87 (m, 1H), 5.65 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.10 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 3.84-3.76 (m, 4H), 3.47-3.41 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 670.4 $[\text{M}-\text{H}]^-$; ВЭЖХ: 96.96%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{26}$: +42.5 ($c=0.1\%$ в CH_2Cl_2).

Пример 74.

(R)-2-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрил (**74**).

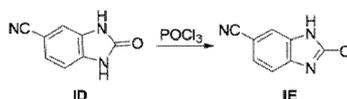
2-Оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонитрил (**ID**)



К перемешанному раствору 3, 4-диаминобензонитрила (**IC**; 200 мг, 1.5 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере аргона добавили карбонилдиимидазол (243 мг, 1.5 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 h. Летучие соединения концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% Acetone /гексан) с получением соединения **ID** (60 мг, 0.37 ммоль, 24%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11.16 (brs, 1H), 11.04 (br s, 1H), 7.39 (dd, $J=8.1, 1.6$ Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (d, $J=8.2$ Гц, 1H).

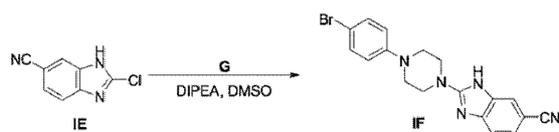
2-Хлор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрил (**IE**)



К перемешанному раствору соединения **ID** (500 мг, 3.14 ммоль) в POCl_3 (2 мл) в атмосфере аргона перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили ледяной водой (50 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл) вплоть до pH 7 и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% acetone /гексан) с получением соединения **IE** (160 мг, 0.90 ммоль, 28%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 13.88 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H).

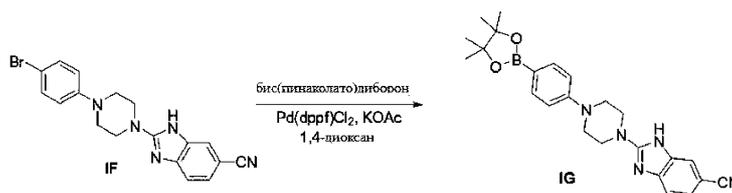
2-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрил (**IF**)



К перемешанному раствору соединения IE (160 мг, 0.90 ммоль) в DMSO (5 мл) в атмосфере аргона добавили диизопропилэтиламин (0.6 мл, 3.50 ммоль) и G (323 мг, 1.34 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения IF (160 мг, неочищенное) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.08-11.82 (m, 1H), 7.69-7.52 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 4H), 6.98 (d, J=9.2 Гц, 2H), 3.72-3.67 (m, 4H), 3.30-3.27 (m, 4H).

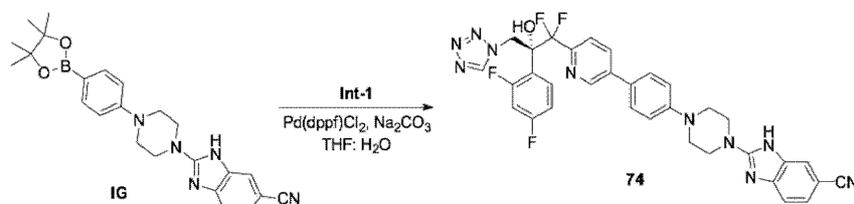
2-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрил (IG)



К перемешанному раствору соединения IF (300 мг, 0.78 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (317 мг, 1.25 ммоль) и ацетат калия (230 мг, 2.34 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (57 мг, 0.08 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения IG (200 мг, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.51 (br s, 2H), 7.74 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.51-7.38 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.7 Гц, 2H), 3.76 (br s, 4H), 3.45-3.41 (m, 4H), 1.33 (s, 12H).

(R)-2-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрил (74)



К перемешанному раствору Int-1 (200 мг, 0.46 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение IG (201 мг, 0.46 ммоль), карбонат натрия (148 мг, 1.4 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (34 мг, 0.05 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% ацетон/гексан) с получением 74 (90 мг, 0.13 ммоль, 28%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

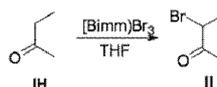
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 12.08-11.86 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (dd, J=8.2, 1.9 Гц, 1H), 7.69 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.39-7.24 (m, 4H), 7.21-7.11 (m, 3H), 6.93-6.87 (m, 1H), 5.65 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.10 (d, J=14.7 Гц, 1H), 3.78-3.64 (m, 4H), 3.46-3.35 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 655.6 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 98.37%; оптическое вращение [α]_D²⁵: +18.3 (c=0.1% в MeOH).

Пример 75.

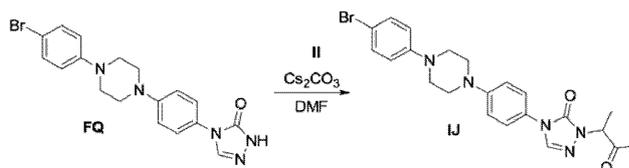
4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(3-гидроксибутан-2-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (75).

3-Бромбутан-2-он (II)



Смесь бутан-2-она (IИ; 600 мг, 8.33 ммоль) и [BIMM] Br₃ (1.57 г, 4.16 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере аргона перемешивали при 0°C и в течение 30 мин. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью простого эфира (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения II (500 мг, неочищенное) в виде бесцветного сиропа, применяемого на следующей стадии без дальнейшей очистки.

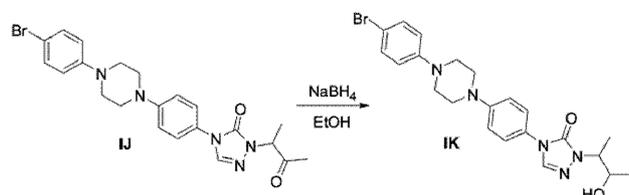
4-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(3-оксобутан-2-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (IЈ)



К перемешанному раствору соединения FQ (300 мг, 0.75 ммоль) в DMF (5 мл) в атмосфере аргона добавили соединение II (500 мг, неочищенное) и карбонат цезия (734 мг, 2.25 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 1-2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения IЈ (300 мг, 0.63 ммоль, 85%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

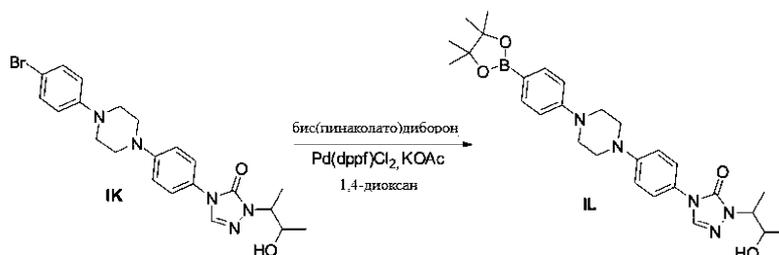
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.42 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.38 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.12 (d, J=9.3 Гц, 2H), 6.97 (d, J=9.0 Гц, 2H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.37-3.26 (m, 8H), 2.10 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.2 Гц, 3H).

4-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(3-гидроксибутан-2-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (IК)



К перемешанному раствору соединения IЈ (250 мг, 0.53 ммоль) в EtOH (10 мл) в атмосфере аргона добавили боргидрид натрия (40 мг, 1.06 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Летучие соединения выпарили, и остаток разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения IК (250 мг, 0.53 ммоль, 99%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

2-(3-Гидроксибутан-2-ил)-4-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (IЛ)

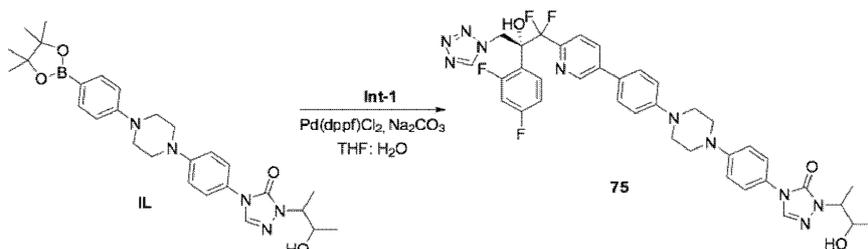


К перемешанному раствору соединения IК (250 мг, 0.42 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (172 мг, 0.67 ммоль) и ацетат калия (124 мг, 1.26 ммоль) при

комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (31 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 1-2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения IL (220 мг, 0.42 ммоль, 80%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.31 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.50 (dd, J=9.1, 2.9 Гц, 2H), 7.10 (d, J=9.2 Гц, 2H), 6.98 (d, J=8.8 Гц, 2H), 4.90-4.70 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.46-3.31 (m, 8H), 1.27 (s, 12H), 1.18-1.15 (m, 6H).

4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(3-гидроксипропан-2-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (75)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.35 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 15 мл) в атмосфере аргона добавили соединение IL (216 мг, 0.41 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (25.3 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровали, фильтрат разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 1-2% MeOH/CH₂Cl₂) с последующей препаративной ВЭЖХ с получением 75 (57.3 мг, 0.07 ммоль, 22%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

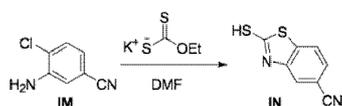
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.32 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.17 (dd, J=8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.70 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.55-7.39 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 4H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.88 (d, J=5.9 Гц, 0.44H), 4.70 (d, J=5.9 Гц, 0.62H), 4.07-3.90 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 8H), 1.34 (d, J=6.8 Гц, 2H), 1.26-1.22 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.3 Гц, 2H), 0.97 (d, J=6.3 Гц, 1H);

MS (ESI): m/z 745.2 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.39%; оптическое вращение [α]_D²⁶: +13.6 (c=0.1% в MeOH).

Пример 76.

(R)-2-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензо[d]тиазол-5-карбонитрил (76).

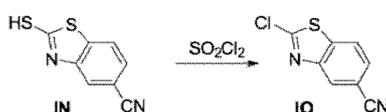
2-Меркаптобензо[d]тиазол-5-карбонитрил (IN)



К перемешанному раствору соединения IM (1.0 г, 6.57 ммоль) в DMF (20 мл) в атмосфере аргона добавили этилксантат калия (2.6 г, 16.44 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагрели до 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь подкислили 1н. раствором HCl (50 мл) до pH~2 с получением твердого вещества. Твердое вещество отфильтровали, промыли н-гексаном (2×20 мл) и высушили при пониженном давлении с получением соединения IN (1.0 г, 5.20 ммоль, 80%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10.03 (brs, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.48 (s, 1H).

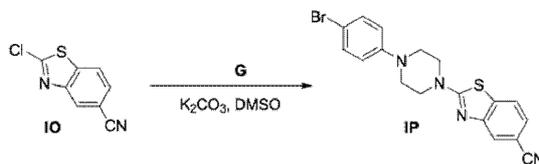
2-Хлорбензо[d]тиазол-5-карбонитрил (IO)



К перемешанному раствору соединения IN (800 мг, 0.52 ммоль) в SO₂Cl₂ (3 мл) в атмосфере аргона

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь нагрели до 60°C в течение 1 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили ледяной водой (20 мл) с получением твердое вещество. Твердое вещество отфильтровали, промыли н-гексаном (2×20 мл) и высушили при пониженном давлении с получением соединения IO (800 мг, 4.12 ммоль, 79%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

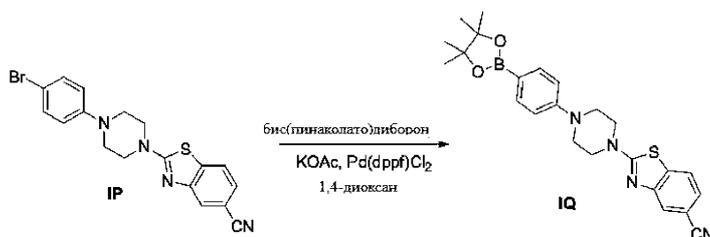
2-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)бензо[d]тиазол-5-карбонитрил (IP)



К перемешанному раствору G (800 мг, 4.12 ммоль) в DMSO (20 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (1.7 г, 12.37 ммоль) и соединение IO (993 мг, 4.12 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения IP (450 мг, 1.13 ммоль, 46%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

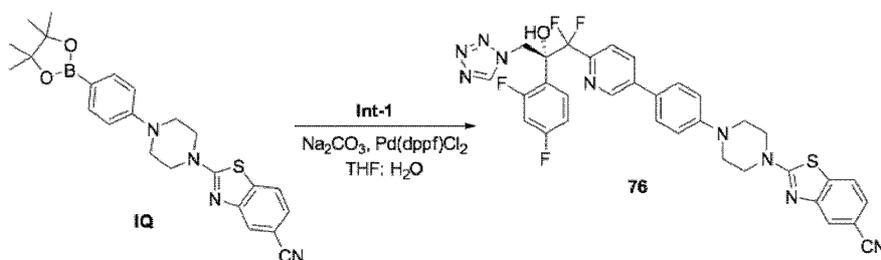
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.02 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.47 (dd, J=8.1, 1.6 Гц, 1H), 7.39 (d, J=9.03 Гц, 2H), 6.96 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.33-3.31 (m, 4H).

2-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензо[d]тиазол-5-карбонитрил (IQ)



К перемешанному раствору соединения IP (500 мг, 1.25 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (1.01 г, 4.01 ммоль) и ацетат калия (736 мг, 7.51 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (91.5 мг, 0.12 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (25 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×25 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения IQ (300 мг, неочищенное) в виде твердого вещества коричневого цвета, и полученное вещество в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

(R)-2-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензо[d]тиазол-5-карбонитрил (76)



К перемешанному раствору Int-1 (180 мг, 0.41 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 15 мл) в атмосфере аргона добавили соединение IQ (186 мг, 0.41 ммоль), карбонат натрия (132 мг, 1.25 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (30.4 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические

ские экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc /гексан) с получением 76 (55 мг, 0.07 ммоль, 20%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

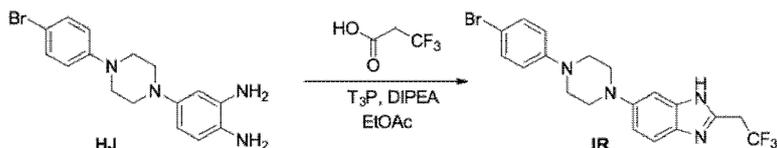
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 8.17 (dd, $J=8.3, 2.3$ Гц, 1H), 8.03 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.48 (dd, $J=8.2, 1.5$ Гц, 2H), 7.35-7.11 (m, 5H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.67 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 3.82-3.74 (m, 4H), 3.49-3.38 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 672.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 96.54%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{26}$: +63.1 ($c=0.1\%$ в CH_2Cl_2).

Пример 77.

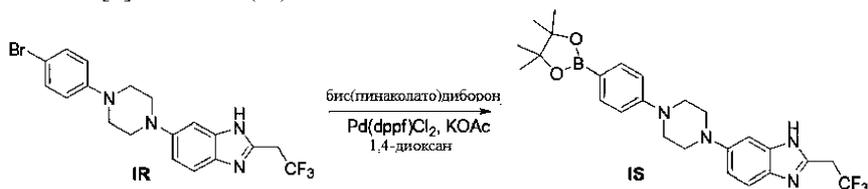
(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (77).

6-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол (IR)



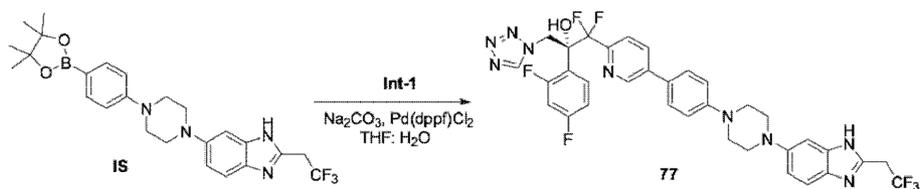
К перемешанному раствору соединения HJ (500 мг, 1.44 ммоль) в EtOAc (10 мл) в атмосфере аргона добавили 3,3,3-трифторпропановую кислоту (553 мг, 4.32 ммоль), T_3P (1.37 мл, 4.32 ммоль, в 50% EtOAc) и диизопропилэтиламин (0.8 мл, 4.32 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2-3 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью ледяной воды (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения IR (350 мг, неочищенное) в виде твердого вещества желтого цвета, и полученное вещество применяли в таком виде на следующей стадии без очистки.

6-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол (IS)



К перемешанному раствору соединения IR (300 мг, 0.67 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (342 мг, 1.35 ммоль) и ацетат калия (265 мг, 2.70 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (74 мг, 0.10 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили с помощью ледяной воды (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения IS (120 мг, неочищенное) в виде твердого вещества красного цвета. Неочищенное вещество применяли в таком виде на следующей стадии.

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (77)



К перемешанному раствору Int-1 (130 мг, 0.30 ммоль) в $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (9:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение IS (146 мг, 0.30 ммоль), карбонат натрия (95 мг, 0.90 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (32 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной

хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 77 (40 мг, 0.05 ммоль, 19%) в виде твердого вещества желтого цвета.

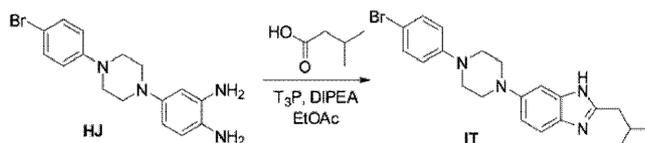
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.77 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.95 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.54-7.51 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.10-7.07 (m, 3H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.72-6.61 (m, 1H), 5.62 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.2 Гц, 1H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.50-3.44 (m, 4H), 3.38-3.28 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 712.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 95.84%; оптическое вращение [α]_D²⁶: +15.0 (c=0.1% в MeOH).

Пример 78.

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(2-изобутил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (78).

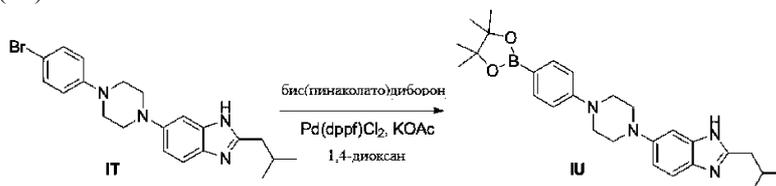
6-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)-2-изобутил-1H-бензо[d]имидазол (IT)



К перемешанному раствору соединения HJ (500 мг, 1.44 ммоль) в EtOAc (10 мл) в запаянной трубке в атмосфере аргона добавили изовалерьяновую кислоту (0.32 мл, 2.88 ммоль), T₃P (1.4 мл, 4.32 ммоль, 50% в EtOAc) и DIPEA (0.8 мл, 4.32 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения IT (280 мг, неочищенное) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11.87 (br s, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.18 (br d, J=2.5 Гц, 1H), 6.99-6.88 (m, 3H), 6.85 (dd, J=8.6, 2.6 Гц, 1H), 3.31-3.11 (m, 8H), 2.65 (d, J=7.4 Гц, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 0.95 (d, J=6.7 Гц, 6H).

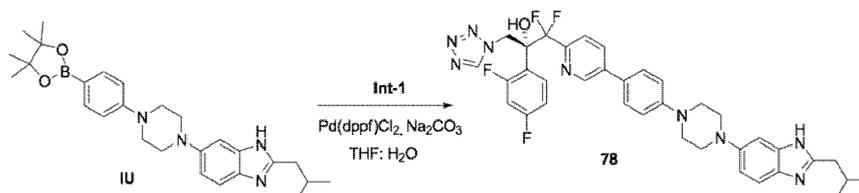
2-Изобутил-6-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол (IU)



К перемешанному раствору соединения IT (280 мг, 0.679 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (276 мг, 1.08 ммоль) и ацетат калия (200 мг, 2.03 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (5 мг, 0.006 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением неочищенного соединения IU (140 мг) в виде полутвердого вещества светло-коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11.91-11.79 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.31-7.20 (m, 1H), 6.92 (br d, J=7.8 Гц, 2H), 3.24-3.13 (1H, 8H), 2.62 (d, J=7.2 Гц, 2H), 2.20-1.92 (m, 1H), 0.95 (d, J=6.7 Гц, 6H), 0.96-0.89 (m, 12H).

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(2-изобутил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (78)



К перемешанному раствору Int-1 (120 мг, 0.27 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение IU (153 мг, 0.33 ммоль), карбонат натрия (88 мг, 0.83 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакцион-

ную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2-3% MeOH/CH₂Cl₂) с последующей ВЭЖХ очисткой с получением 78 (30 мг, 0.043 ммоль, 15% общий выход) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

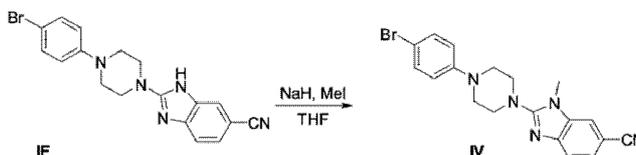
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9.04 (s, 1H), 8.80 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.09 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.64 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.61 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.54 (dd, J=8.3, 0.6 Гц, 1H), 7.39 (dd, J=9.2, 2.3 Гц, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 3H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 5.77 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.19 (d, J=14.6 Гц, 1H), 3.54-3.37 (m, 8H), 2.99 (d, J=7.4 Гц, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.7 Гц, 6H);

MS (ESI): m/z 686.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 98.93%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +13.6 (c=0.1% в MeOH).

Пример 79.

(R)-2-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрил (79).

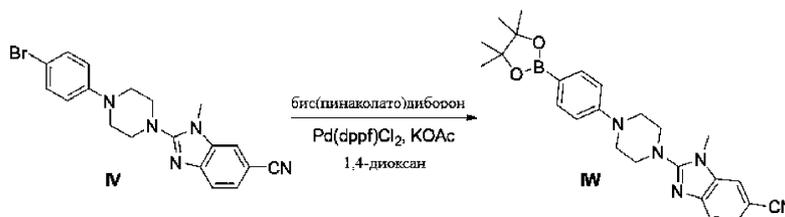
2-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрил (IV)



К перемешанному раствору соединения IF (880 мг, 2.30 ммоль) в THF (40 мл) в атмосфере аргона добавили 60% гидрид натрия (110.5 мг, 2.76 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 мин. Затем метил иодид (0.17 мл, 2.76 ммоль) добавили к реакционной смеси и перемешивали в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством препаративной ВЭЖХ с получением соединения IV (900 мг, 2.20 ммоль, 95%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.94 (s, 1H), 7.57-7.44 (m, 2H), 7.39 (d, J=9.2 Гц, 2H), 6.98 (d, J=9.2 Гц, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.36-3.31 (m, 4H).

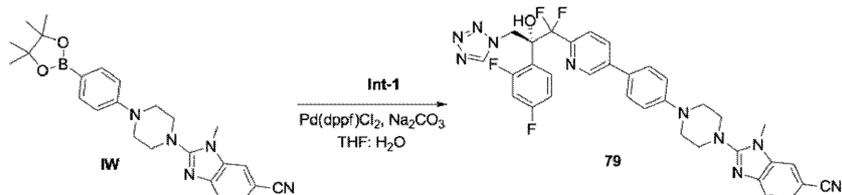
1-Метил-2-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрил (IW)



К перемешанному раствору соединения IV (240 мг, 0.60 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (246 мг, 0.97 ммоль) и ацетат калия (178 мг, 1.80 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (44.3 мг, 0.06 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения IW (240 мг, чистота 89.9% с LC-MS) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.46 (dd, J=8.2, 1.4 Гц, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.7 Гц, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.54-3.51 (m, 4H), 3.50-3.41 (m, 4H), 1.34 (s, 12H).

(R)-2-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрил (79)



К перемешанному раствору соединения IW (250 мг, 0.56 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили Int-1 (242 мг, 0.56 ммоль), карбонат натрия (179 мг, 1.70 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (41.2 мг, 0.05 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% ацетон/гексан) с получением 79 (200 мг, 0.3 ммоль, 53%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

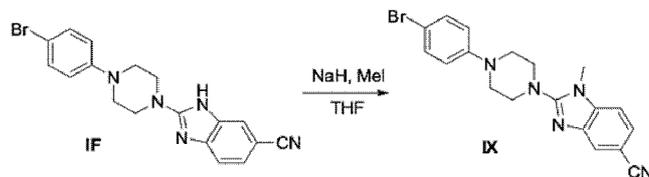
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.18 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.7 Гц, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.5 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.5 Гц, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 4H), 3.47-3.43 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 669.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 96.24%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +109.3 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 80.

(R)-2-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонитрил (80).

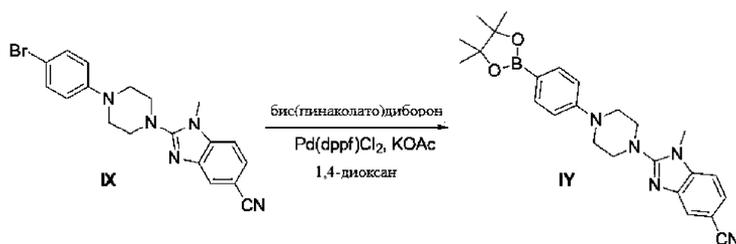
2-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонитрил (IX)



К перемешанному раствору соединения IF (880 мг, 2.30 ммоль) в THF (40 мл) в атмосфере аргона добавили 60% гидрид натрия (110.5 мг, 2.76 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 мин. Затем метил иодид (0.17 мл, 2.76 ммоль) добавили к реакционной смеси и перемешивали в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством препаративной ВЭЖХ с получением соединения IX (900 мг, 2.20 ммоль, 95%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.94 (s, 1H), 7.57-7.44 (m, 2H), 7.39 (d, J=9.2 Гц, 2H), 6.98 (d, J=9.2 Гц, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.36-3.31 (m, 4H).

1-Метил-2-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонитрил (IY)

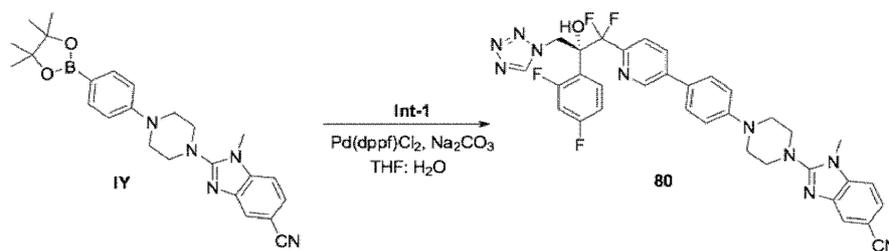


К перемешанному раствору соединения IX (285 мг, 0.70 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (292 мг, 1.15 ммоль) и ацетат калия (211.6 мг, 2.16 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (52.6 мг, 0.07 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% ацетон/гексан) с получением соединения IY (300 мг, 0.67 ммоль, 96%) в виде твердого вещества грязно-

вато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.46 (dd, J=8.2, 1.4 Гц, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.7 Гц, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56-3.50 (m, 4H), 3.48-3.43 (m, 4H), 1.34 (s, 12H).

(R)-2-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонитрил (80)



К перемешанному раствору соединения IY (300 мг, 0.67 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили Int-1 (291 мг, 0.67 ммоль), карбонат натрия (215 мг, 2.03 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (49.5 мг, 0.07 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 90°C в течение 16 ч.

Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% ацетон/гексан) с получением 80 (100 мг, 0.15 ммоль, 22%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

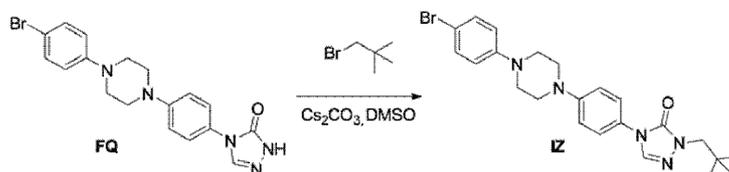
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.18 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.61-7.46 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.16 (d, J=9.03 Гц, 1H), 6.96-6.75 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.8 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.8 Гц, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52-3.43 (m, 8H);

MS (ESI): m/z 669.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 98.08%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +125.4 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 81.

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-неопентил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (81).

4-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-неопентил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (IZ)

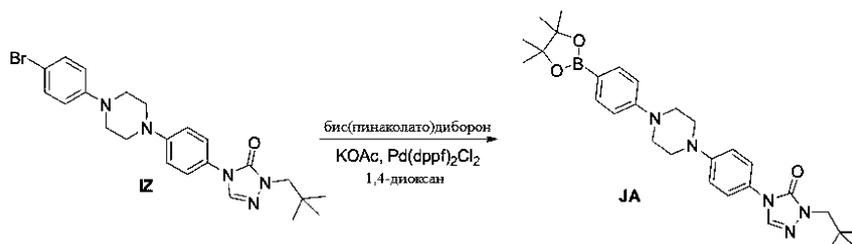


К перемешанному раствору соединения FQ (500 мг, 1.25 ммоль) в DMSO (5 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат цезия (1.22 г, 3.75 ммоль) и 1-бром-2,2-диметилпропан (0.5 мл, 3.75 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 24 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промыли водой (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения IZ (250 мг, 0.53 ммоль, 42%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.60 (s, 1H), 7.43 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.37 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.00 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.82 (d, J=8.6 Гц, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.35-3.25 (m, 8H), 1.01 (s, 9H);

LC-MS: 472.1 [M+2H]⁺ при 3.67 RT (71.65% чистота).

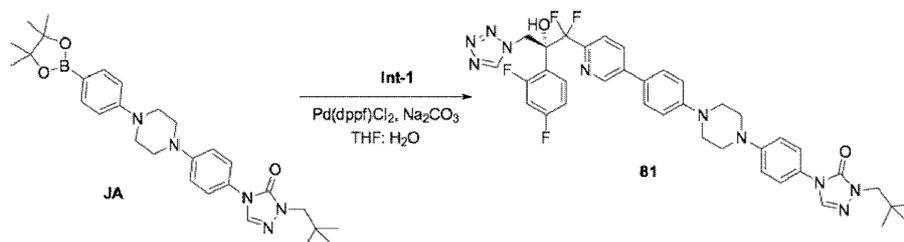
2-Неопентил-4-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (JA)



К перемешанному раствору соединения IZ (300 мг, 0.63 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (322 мг, 1.27 ммоль) и ацетат калия (250 мг, 2.55 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (70 мг, 0.09 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30-40% EtOAc/гексан) с получением соединения JA (180 мг, 0.34 ммоль, 54%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.74 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.02 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.94 (d, J=8.6 Гц, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.46-3.38 (m, 4H), 3.37-3.31 (m, 4H), 1.33 (s, 12H), 1.03 (s, 9H).

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-неопентил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (81)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (9:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение JA (196 мг, 0.38 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (38 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 70% EtOAc/гексан) с получением 81 (70 мг, 0.10 ммоль, 27%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

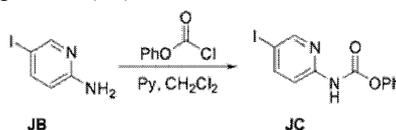
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 5H), 6.94-6.88 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.2 Гц, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.42-3.37 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 4H), 0.98 (s, 9H).

MS (ESI): m/z 743.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 98.43%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +124.7 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 82.

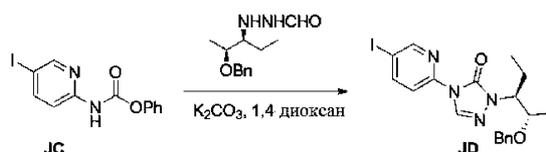
4-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (82).

Фенил (5-иодпиридин-2-ил)карбамат (JB)



К перемешанному раствору 5-иодпиридин-2-амин (JB; 3.0 г, 13.63 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) в атмосфере аргона добавили фенил карбонохлоридат (2.1 мл, 16.36 ммоль) и пиридин (1.3 мл, 16.36 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×50 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/Гексаны) с получением соединения JC (3.0 г, 8.82 ммоль, 65%) в виде твердого вещества белого цвета, и вещество в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS: 340.8 [M+H]⁺ при 3.24 RT (99.69% чистота).

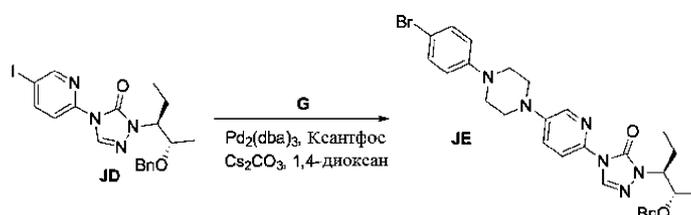
2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(5-иодпиридин-2-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (JD)



К перемешанному раствору соединения JC (1.5 г, 4.41 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) в атмосфере аргона добавили N-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)формогидразида (1.1 г, 4.85 ммоль) и карбонат калия (1.2 г, 8.82 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×50 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc/гексан) с получением соединения JD (1.8 г, 3.87 ммоль, 45%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.73 (dd, J=2.3, 0.6 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (dd, J=8.7, 2.3 Гц, 1H), 8.06 (dd, J=8.7, 0.8 Гц, 1H), 7.24-7.11 (m, 5H), 4.08-3.82 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 1.79-1.71 (1H, 2H), 1.22 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.78 (t, J=7.3 Гц, 3H).

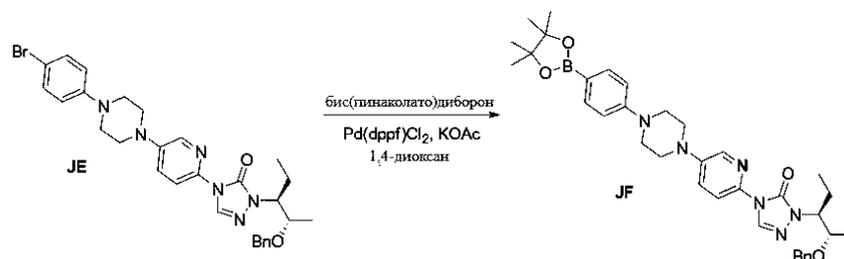
2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(5-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (JE)



К перемешанному раствору соединения JD (500 мг, 2.07 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) в атмосфере аргона добавили G (1 г, 2.28 ммоль), Ксантфос (143 мг, 0.24 ммоль), Cs₂CO₃ (2 г, 6.22 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd₂(dba)₃ (95 мг, 0.10 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 15% EtOAc/гексан) с получением соединения JE (350 мг, 0.60 ммоль, 29%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.49 (s, 1H), 8.24 (d, J=2.9 Гц, 1H), 7.97 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.66 (dd, J=9.1, 3.1 Гц, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 5H), 6.98 (d, J=9.2 Гц, 2H), 4.52 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.26 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.09-3.95 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 8H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.28-1.19 (m, 3H), 0.78 (t, J=7.1 Гц, 3H).

2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (JF)

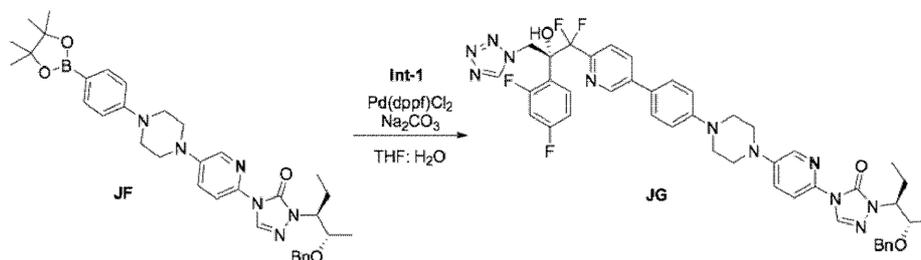


К перемешанному раствору соединения JE (350 мг, 0.60 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (246 мг, 0.97 ммоль) и ацетат калия (178 мг, 1.81 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (44 мг, 0.06 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 36 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения JF (250 мг, 0.40 ммоль, 66%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.49 (s, 1H), 8.23 (d, J=2.9 Гц, 1H), 7.97 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.65 (dd,

J=9.0, 3.0 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.20-7.11 (m, 5H), 7.03-6.94 (m, 2H), 4.52 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.26 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.07-3.94 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 8H), 1.83-1.64 (m, 2H), 1.16 (d, J=3.3 Гц, 3H), 1.07 (s, 12H), 0.81-0.74 (m, 3H).

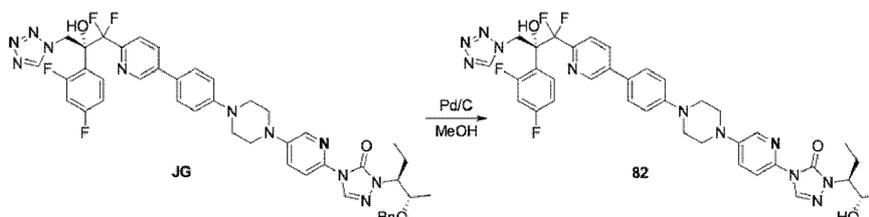
2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(5-(4-(4-(6-((Я)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (JG)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение JF (239 мг, 0.38 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 60% EtOAc/гексан) с получением соединения JG (120 мг, 0.14 ммоль, 40%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (d, J=2.9 Гц, 1H), 8.17 (dd, J=8.1, 1.7 Гц, 1H), 7.99 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.71 (d, J=9.3 Гц, 2H), 7.68 (dd, J=9.3, 2.9 Гц, 1H), 7.49 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 8H), 6.93-6.90 (m, 1H), 5.68 (d, J=14.5 Гц, 1H), 5.12 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.53 (d, J=11.6 Гц, 1H), 4.27 (d, J=11.6 Гц, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 8H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.18 (t, J=7.2 Гц, 3H), 0.79 (t, J=7.0 Гц, 3H).

4-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-((2S,3S)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-он (82)



К перемешанному раствору соединения JG (100 мг, 0.11 ммоль) в MeOH (30 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (50 мг) и 5.0 N HCl (0.2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере водорода (50 пси). Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили 8%-ым раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество промыли н-пентаном (2×10 мл) с получением 82 (45 мг, 0.05 ммоль, 42%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

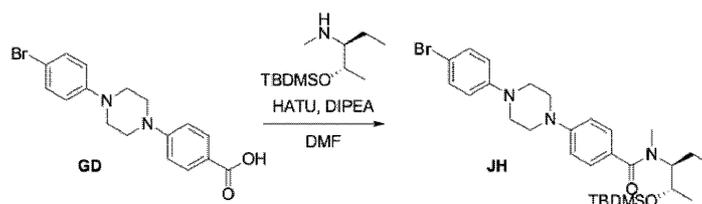
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.12 (d, J=2.8 Гц, 1H), 7.95 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.71-6.64 (m, 1H), 5.61 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.12 (d, J=14.2 Гц, 1H), 4.14-3.96 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 8H), 2.91 (d, J=8.8 Гц, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.94 (t, J=7.4 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 760.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 92.43%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +21.4 (c=0.1% в MeOH).

Пример 83.

4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-N-((2S,3S)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-он-N-метилбензамид (83).

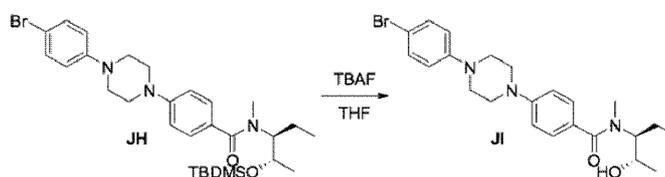
4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)-N-((2S,3S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентан-3-ил)-N-метилбензамид (JH)



К перемешанному раствору соединения (2S,3S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилпентан-3-амин (500 мг, 1.40 ммоль) в DMF (20 мл) добавили соединение GD (320 мг, 1.40 ммоль), HATU (633 мг, 1.66 ммоль) и этилдиизопропиламин (0.48 мл, 2.77 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения JH (350 мг, 0.61 ммоль, 44%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.39-7.32 (m, 4H), 7.09-6.95 (m, 4H), 4.12 (m, 0.5H), 4.37 (m, 0.5H), 3.85 (m, 0.5H), 3.57 (m, 0.5H), 3.35-3.27 (m, 8H), 2.82 (s, 3H), 1.58-1.41 (m, 2H), 1.08 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.77 (t, J=7.4 Гц, 3H), 0.02 (m, 6H).

4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)-N-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-N-метилбензамид (JI)

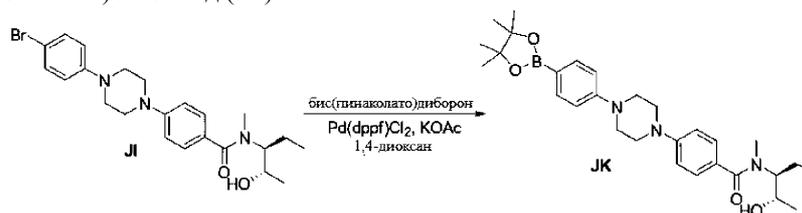


К перемешанному раствору соединения JH (250 мг, 0.43 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере аргона добавили TBAF (1.3 мл, 1.30 ммоль, 1.0 М в THF) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения JI (250 мг, 0.54 ммоль, 89%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.38-7.29 (m, 4H), 7.05-6.98 (m, 4H), 4.88 (d, J=6.3 Гц, 1H), 4.65 (1H, 0.5H), 4.27 (m, 0.5H), 3.81-3.62 (m, 1H), 3.39-3.23 (m, 8H), 2.84 (s, 3H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.76 (t, J=7.4 Гц, 3H);

LC-MS: 462.1 [M+H]⁺ при 3.29 RT (96.66% чистота).

N-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-N-метил-4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензамид (JK)



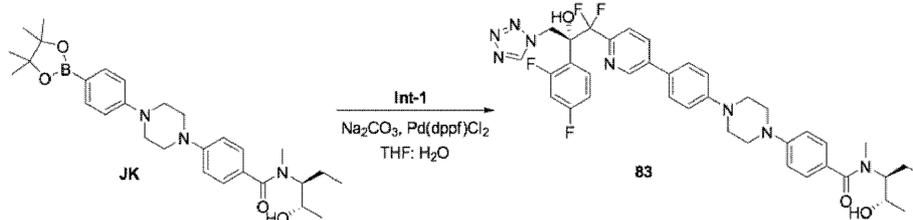
К перемешанному раствору соединения JI (250 мг, 0.54 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (220 мг, 0.86 ммоль) и KOAc (160 мг, 1.62 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (39 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 4% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения JK в виде смеси ротамеров (180 мг, 0.35 ммоль, 65%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.58 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.37 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.00-6.96 (m, 4H), 4.87 (d, J=6.3 Гц, 1H), 4.62 (m, 0.5H), 4.25 (m, 0.5H), 3.80-3.61 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 8H), 2.81 (s, 3H), 1.60-1.49

(m, 1H), 1.45-1.31 (m, 1H), 1.21 (s, 12H), 1.01 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.77 (t, J=7.4 Гц, 3H);

LC-MS: 508.3 [M+H]⁺ при 2.708 RT (79.76% чистота).

4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-N-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-N-метилбензамид (83)



К перемешанному раствору Int-1 (130 мг, 0.30 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение JK (183 мг, 0.36 ммоль), карбонат натрия (95 мг, 0.90 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (11 мг, 0.01 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 83 в виде меси ротамеров (90 мг, 0.10 ммоль, 41%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

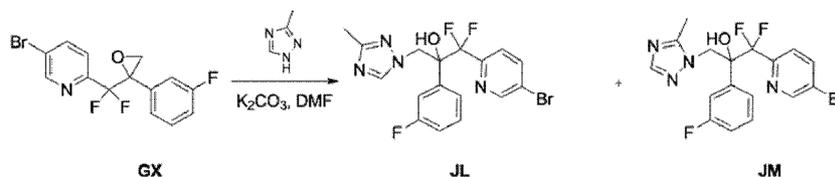
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.49 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.23-7.11 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.7 Гц, 1H), 4.89 (brs, 1H), 3.79-3.63 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 8H), 2.84-2.76 (m, 3H), 1.65-1.35 (m, 2H), 1.15-0.98 (m, 3H), 0.91-0.64 (m, 3H);

MS (ESI): m/z 733.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 95.43%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +20.5 (c=0.1% в MeOH).

Пример 84(+).

(+)-4-(4-(4-(6-(1,1-Дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (84(+)).

1-(5-Бромпиридин-2-ил)-1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол (JL) и 1-(5-бромпиридин-2-ил)-1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-3-(3-метил-2H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол (JM)

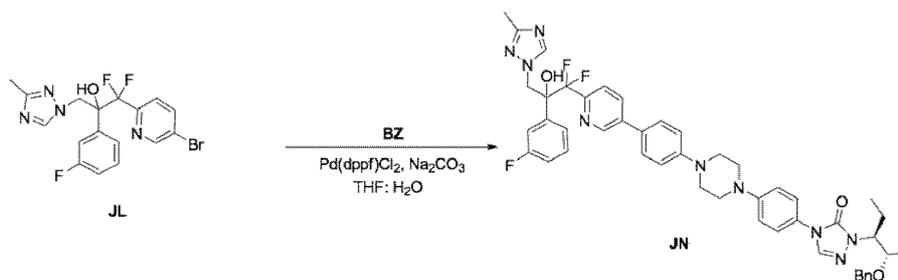


К перемешанному раствору соединения GX (1 г, 2.91 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (602 мг, 4.36 ммоль) и 3-метил-1H-1,2,4-триазол (483 мг, 5.82 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан), которое далее очистили посредством препаративной ВЭЖХ с получением соединения JL (550 мг, 1.29 ммоль, 44%) и соединения JM (550 мг, 1.29 ммоль, 44%) в виде твердых веществ грязновато-белого цвета.

JL данные: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.71 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.7, 2.3 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.15 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.75 (d, J=15.1 Гц, 1H), 2.04 (s, 3H);

JM данные: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.71 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.1, 2.3 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.98 (d, J=14.49 Гц, 1H), 4.86 (d, J=13.91 Гц, 1H), 2.22 (s, 3H).

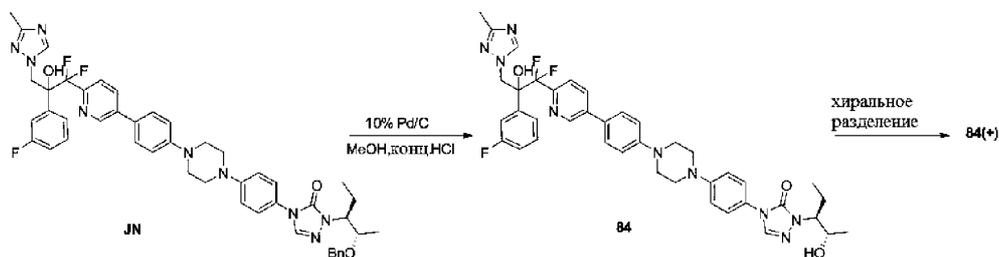
2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (JN)



К перемешанному раствору соединения JL (300 мг, 0.70 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BZ (524 мг, 0.84 ммоль), карбонат натрия (222 мг, 2.10 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (51 мг, 0.07 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения JN (400 мг, 0.47 ммоль, 67%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.65 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.58 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.42 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.33-7.21 (m, 8H), 7.17 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 3H), 6.95-6.91 (m, 1H), 4.95 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.75 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.63 (d, J=11.6 Гц, 1H), 4.41 (d, J=11.6 Гц, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.49-3.28 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.89 (t, J=7.2 Гц, 3H).

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (84(+))



К перемешанному раствору соединения JN (400 мг, 0.47 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (200 мг) и концентрированную соляную кислоту (0.1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере водорода. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 84 (280 мг, 0.37 ммоль, 78%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

84 (280 мг, 0.37 ммоль) разделили посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с нормальной фазой (CHIRALPAK-IA®, 250×20 мм, 5μ; применяя 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (50:50) (35:65); скорость потока: 20 мл/мин) с получением 84(+) (80 мг). Чистота по хиральной ВЭЖХ: 99.68%, R_t=16.68 мин (CHIRALPAK-IA®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (50:50) (35:65); скорость потока: 1.0 мл/мин);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.88 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.53 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.45 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.16-7.04 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 5.18 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.82 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.65 (d, J=4.9 Гц, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 8H), 2.04 (s, 3H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.12 (d, J=6.0 Гц, 3H), 0.75 (t, J=7.3 Гц, 3H);

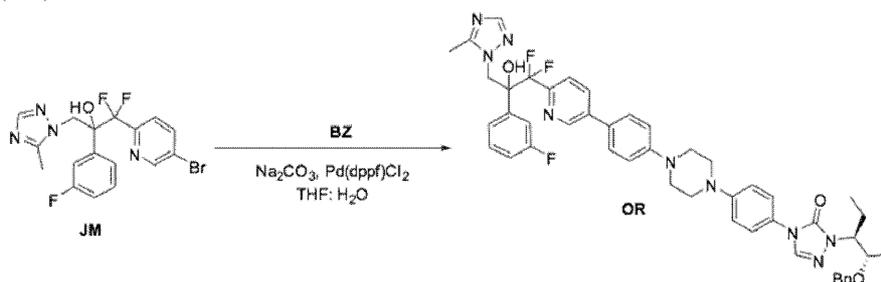
MS (ESI): m/z 754.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.24%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +53.7 (c=0.1% в MeOH).

Пример 85(+).

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (85(+)).

2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(5-

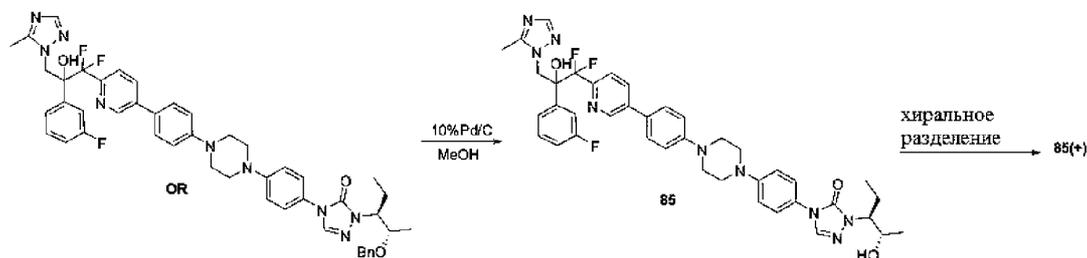
метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (OR)



К перемешанному раствору соединения JM (150 мг, 0.40 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BZ (263 мг, 0.42 ммоль), карбонат натрия (112 мг, 1.05 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (26 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 3 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения или (210 мг, 0.25 ммоль, 71%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.65 (s, 1H), 7.88 (dd, J=8.1, 2.3 Гц, 1H), 7.59 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.56 (d, J=4.6 Гц, 2H), 7.50 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.42 (d, J=8.7 Гц, 8H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 4H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.93 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.76 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.63 (d, J=12.2 Гц, 1H), 4.41 (d, J=12.2 Гц, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.50-3.31 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.28 (d, J=5.8 Гц, 3H), 0.89 (t, J=7.2 Гц, 3H).

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (85(+))



К перемешанному раствору соединения OR (210 мг, 0.25 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (100 мг) и концентрированную соляную кислоту (0.1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере водорода. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 85 (150 мг, 0.19 ммоль, 13%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

Подробное описание хиральной препаративной ВЭЖХ для 85(+). 85 (150 мг, 0.19 ммоль) разделили посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с нормальной фазой (CHIRALPAK-IA®, 250×20 мм, 5μ; применяя 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (50:50) (35:65); скорость потока: 20 мл/мин) с получением 85(+). Чистота по хиральной ВЭЖХ: 100%, R_t=9.63 мин (CHIRALPAK-IA®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (50:50) (35:65); скорость потока: 1.0 мл/мин);

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.89 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.69 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 3H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 5.10-4.89 (m, 2H), 4.66 (d, J=5.2 Гц, 1H), 3.96-3.75 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.12 (d, J=5.8 Гц, 3H), 0.74 (t, J=7.5 Гц, 3H);

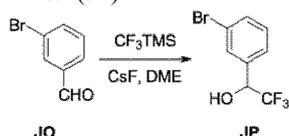
MS (ESI): m/z 754.3 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.70%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +38.8 (c=0.1% в MeOH).

Пример 86.

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(3-(2,2,2-трифтор-1-

гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (86).

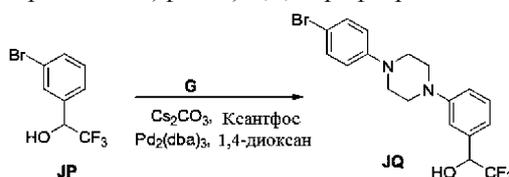
1-(3-Бромфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (JP)



К перемешанному раствору 3-бромбенальдегида (JO; 1 г, 5.40 ммоль) в THF (20 мл) в атмосфере аргона добавили фторид цезия (0.41 г, 2.70 ммоль) и CF₃TMS (1.15 г, 8.1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью 0.1н. раствора HCl (20 мл) при 0°C, перемешивали в течение 2 ч, разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения JP (1.5 г, неочищенное) в виде бесцветной жидкости, которую применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.65 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.41 (dd, J=7.8, 0.6 Гц, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 5.03-4.98 (m, 1H), 2.67 (brs, 1H).

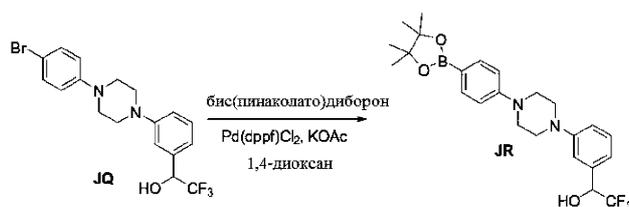
1-(3-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (JQ)



К перемешанному раствору соединения JP (1.4 г, 5.5 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили G (1.32 г, 5.5 ммоль), карбонат цезия (5.4 г, 16.5 ммоль), Ксантфос (220 мг, 0.38 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd₂(dba)₃ (250 мг, 0.27 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения JQ (300 мг, 0.72 ммоль, 13%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.38 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.26 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Гц, 2H), 6.93 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.72 (d, J=5.6 Гц, 1H), 5.17-4.90 (m, 1H), 3.28 (s, 8H).

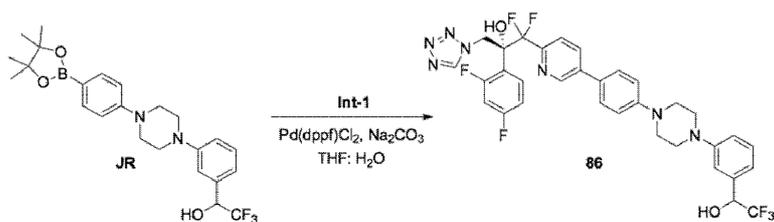
2,2,2-Трифтор-1-(3-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)этан-1-ол (JR)



К перемешанному раствору соединения JQ (300 мг, 0.72 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборон (294 мг, 1.16 ммоль) и ацетат калия (213 мг, 2.17 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (53 мг, 0.07 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×10 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения JR (300 мг, неочищенное) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.53 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (d, J=8.7 Гц, 1H), 6.96 (d, J=8.7 Гц, 1H), 6.91 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.71 (d, J=5.2 Гц, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.28-3.24 (m, 4H), 1.25 (s, 12H).

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (86)



К перемешанному раствору соединения JR (300 мг, 0.65 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили Int-1 (280 мг, 0.65 ммоль), карбонат натрия (207 мг, 1.95 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (47.5 мг, 0.06 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% ацетон/гексан) с получением 86 (100 мг, 0.14 ммоль, 21.5%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

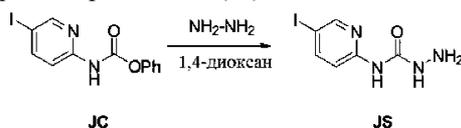
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.24-7.09 (m, 4H), 7.06-6.84 (m, 3H), 6.73 (d, J=5.6 Гц, 1H), 5.67 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 4H), 3.34-3.27 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 688.2 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 96.01%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +36.1 (c=0.1% в MeOH).

Пример 87.

(R)-4-(5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (87).

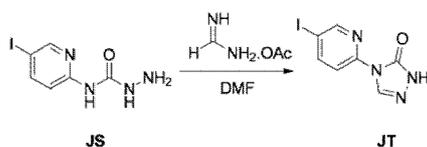
N-(5-иодпиридин-2-ил)гидразинкарбоксамид (JS)



К перемешанному раствору соединения JC (200 мг, 0.58 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили гидрат гидразина (0.15 мл, 3.17 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения JS (150 г, 0.54 ммоль, 93%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.16 (brs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.46 (br s, 1H), 4.64 (brs, 1H), 4.20 (brs, 1H).

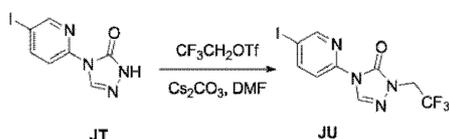
4-(5-Иодпиридин-2-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (JT)



К перемешанному раствору соединения JS (5.0 г, 18 ммоль) в DMF (50 мл) в атмосфере аргона добавили формамидин ацетат (7.5 г, 72 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавили водой (100 мл), отфильтровали, промыли водой (2×100 мл), высушили при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения JT (2.0 г, 7 ммоль, 38%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.15 (brs, 1H), 8.71 (dd, J=2.3, 0.6 Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (dd, J=8.7, 2.3 Гц, 1H), 8.06 (dd, J=8.7, 0.6 Гц, 1H).

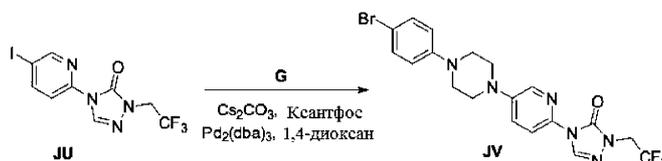
4-(5-Иодпиридин-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (JU)



К перемешанному раствору соединения JT (100 мг, 0.34 ммоль) в DMF (3 мл) в атмосфере аргона добавили $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OTf}$ (241 мг, 1.04 ммоль), карбонат цезия (340 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения JU (120 мг, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета, применяемого на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 8.76 (s, 1H), 8.74 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 8.40 (dd, $J=8.4, 2.0$ Гц, 1H), 8.00 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 4.75-4.70 (m, 2H).

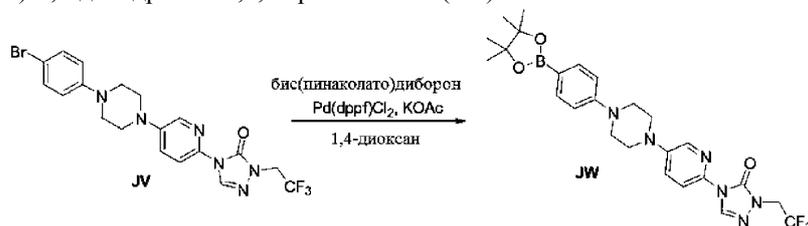
4-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (JV)



К перемешанному раствору соединения JU (1.0 г, 2.7 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили G (650 мг, 2.70 ммоль), карбонат цезия (2.6 г, 8.1 ммоль), Ксантфос (110 мг, 0.19 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (120 мг, 0.13 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 90°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×50 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения JV (380 мг, 0.78 ммоль, 78%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.66 (s, 1H), 8.25 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 7.91 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.66 (dd, $J=9.0, 3.1$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 6.98 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 4.74-4.69 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 4H), 3.35-3.30 (1H, 4H).

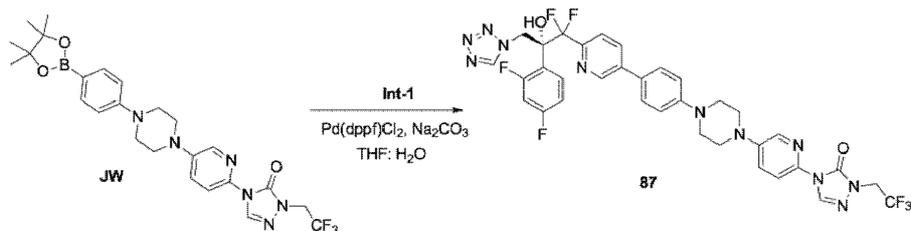
4-(5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (JW)



К перемешанному раствору соединения JV (380 мг, 0.78 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (320 мг, 1.26 ммоль) и ацетат калия (231.7 мг, 2.36 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (57.6 мг, 0.07 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения JW (280 мг, 0.53 ммоль, 68%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 8.66 (s, 1H), 8.24 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 7.91 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.66 (dd, $J=9.0, 3.2$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 6.99 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 4.73-4.68 (m, 2H), 3.39 (s, 8H), 1.27 (s, 12H).

(R)-4-(5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (87)



К перемешанному раствору соединения JW (280 мг, 0.53 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили Int-1 (227 мг, 0.53 ммоль), карбонат натрия (168 мг, 1.58 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (38.7 мг, 0.05 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% ацетон/гексан) с получением 87 (100 мг, 0.13 ммоль, 24%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

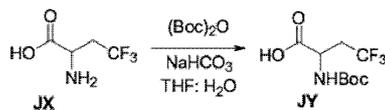
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.9 Гц, 1H), 8.17 (dd, J=8.2, 2.1 Гц, 1H), 7.92 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.77-7.63 (m, 3H), 7.49 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 3H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.74-4.67 (m, 2H), 3.43 (s, 8H);

MS (ESI): m/z 756.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 96.13%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +89.3 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 88.

2-Амино-N-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-4,4,4-трифторбутанамид (88).

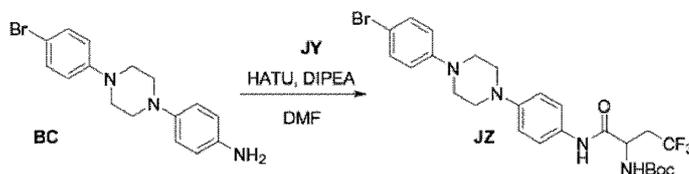
2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифторбутановая кислота (JY)



К перемешанному раствору 2-амино-4,4,4-трифторбутановой кислоты (JX; 500 мг, 3.18 ммоль) в THF:H₂O (1:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили бикарбонат натрия (547 мг, 6.36 ммоль) и бос ангидрид (694 мг, 3.18 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подкислили (pH 1) раствором лимонной кислоты (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения JY (700 мг, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.95 (br s, 1H), 7.33 (d, J=8.5 Гц, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

трет-Бутил (1-((4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)-4,4,4-трифтор-1-оксобутан-2-ил)карбамат (JZ)



К перемешанному раствору соединения JY (930 мг, 2.20 ммоль) в DMF (15 мл) в атмосфере аргона добавили HATU (1.77 г, 4.66 ммоль), диизопропилэтиламин (930 мг, 2.20 ммоль) и соединение BC (600 мг, 2.33 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения JZ (1.2 г, 2.10 ммоль, 77%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.89 (s, 1H), 7.46 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.37 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.27 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.96 (d, J=9.0 Гц, 4H), 4.43 (d, J=4.4 Гц, 1H), 3.28-3.20 (m, 8H), 2.81-2.55 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

трет-Бутил (4,4,4-трифтор-1-оксо-1-((4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)амино) бутан-2-ил)карбамат (КА)

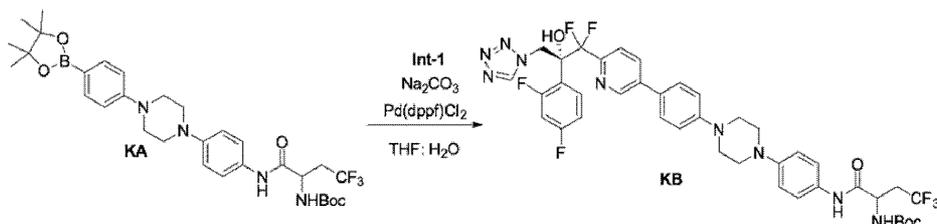


К перемешанному раствору соединения JZ (350 мг, 0.61 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (248 мг, 0.98 ммоль), KOAc (180 мг, 1.83 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (45 мг, 0.06 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и снова продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре, перемешивали при 110°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC.

Реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения КА (260 мг, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.92 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.47 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.30 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.96 (dd, J=8.9, 2.1 Гц, 4H), 4.42 (brs, 1H), 3.39-3.35 (m, 4H), 3.22-3.20 (m, 4H), 2.78-2.56 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.07 (s, 12H).

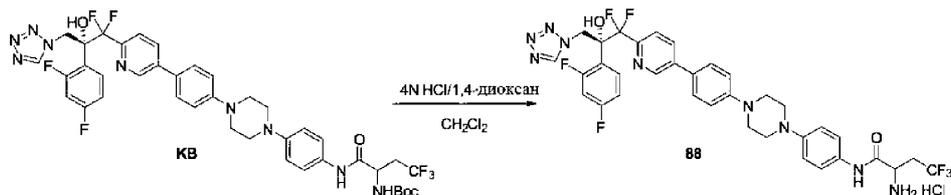
трет-Бутил (1-((4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)-4,4,4-трифтор-1-оксобутан-2-ил)карбамат (KB)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4:2, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение КА (257 мг, 0.41 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 10 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 5 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 60% EtOAc/гексан) с получением соединения KB (100 мг, 0.12 ммоль, 34%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.93 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.9 Гц, 3H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.98 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.91 (t, J=8.5 Гц, 1H), 5.67 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.44 (brs, 1H), 3.40-3.38 (m, 4H), 3.26-3.24 (m, 4H), 2.79-2.55 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

2-Амино-N-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-4,4,4-трифторбутанамид (88)



К перемешанному раствору соединения KB (100 мг, 0.11 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) в атмосфере аргона добавили 4.0 M HCl в 1,4-диоксане (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Летучие соединения выпарили при пониженном давлении. Остаток промыли диэтиловым простым эфиром (2×10 мл) высушили при пониженном давлении с получением 88 в форме соли HCl (60 мг, 0.07 ммоль, 65%) в виде

твердого вещества желтого цвета.

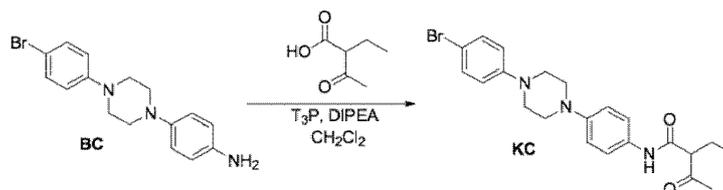
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10.80 (brs, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.74 (brs, 3H), 8.21-8.11 (m, 1H), 7.71 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.54 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 5H), 6.94-6.86 (m, 1H), 5.67 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.13 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 4.18 (brs, 1H), 3.46 (brs, 4H), 3.35 (brs, 4H), 3.08-2.80 (m, 2H).

MS (ESI): m/z 744.8 $[(\text{M}-\text{HCl})+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 96.51%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{19}$: +23.7 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Пример 89.

N-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-этил-3-гидроксипутанамид (89).

N-(4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-этил-3-оксипутанамид (КС)



К перемешанному раствору 2-этил-3-оксипутановой кислоты (1 г, 3.01 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BC (1.17 г, 9.03 ммоль), T_3P (2.87 мл, 9.03 ммоль, 50% в EtOAc) и диизопропилэтиламин (1.16 мл, 9.03 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3-4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью ледяной воды (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (50 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/ CH_2Cl_2) с получением соединения КС (600 мг, 1.35 ммоль, 46%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10.03 (s, 1H), 7.47 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.37 (d, $J=10.4$ Гц, 2H), 6.96 (d, $J=9.2$ Гц, 4H), 3.43 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 3.29-3.19 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.80-1.68 (m, 2H), 0.85 (t, $J=7.4$ Гц, 3H).

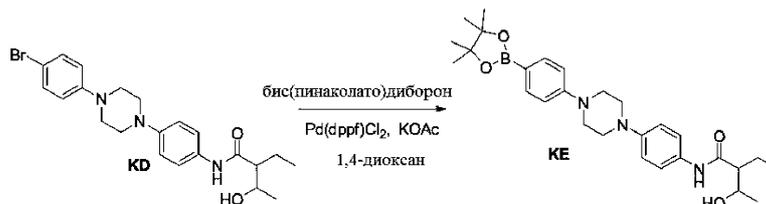
N-(4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-этил-3-гидроксипутанамид (KD)



К перемешанному раствору соединения КС (400 мг, 0.90 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфере аргона добавили боргидрид натрия (102 мг, 2.70 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили ледяной водой (30 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×30 мл). Объединенные органические слои промыли водой (30 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 100% EtOAc/гексан) с получением соединения KD (300 мг, 0.67 ммоль, 75%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) (Диастереомерная смесь): δ 9.65-9.55 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.37 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 6.99-6.92 (m, 4H), 4.66-4.61 (m, 1H), 3.88-3.46 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 8H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 0.6H), 1.51-1.48 (m, 1.44H), 1.06 (d, $J=6.1$ Гц, 3H), 0.83 ($J=7.3$ Гц, 3H).

2-Этил-3-гидрокси-N-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)бутанамид (KE)

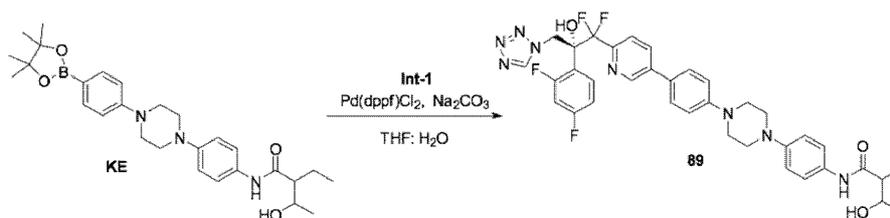


К перемешанному раствору соединения KD (300 мг, 0.61 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (309 мг, 1.22 ммоль) и ацетат калия (239 мг, 2.44 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (67 мг, 0.09 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температу-

ре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили с помощью ледяной воды (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения KE (250 мг, 0.50 ммоль, 75%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) (диастереомерная смесь): δ 9.68-9.40 (m, 1H), 7.61-7.42 (m, 4H), 6.97-6.92 (m, 4H), 4.65-4.61 (m, 1H), 3.79-3.57 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 4H), 3.22-3.13 (m, 4H), 2.25-2.05 (m, 1H), 1.81-1.37 (1H, 2H), 1.27 (s, 12H), 1.10 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.83 (t, J=7.4 Гц, 3H).

N-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-этил-3-гидроксибутанамид (89)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (9:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение KE (188 мг, 0.38 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (38 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 70% EtOAc/гексан) с получением 89 (75 мг, 0.10 ммоль, 30%) в виде твердого вещества желтого цвета.

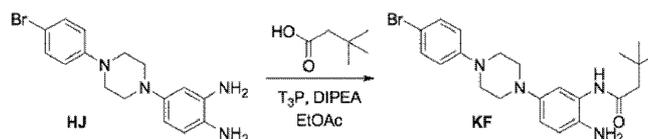
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) (диастереомерная смесь): δ 9.71-9.45 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.16 (dd, J=8.2, 2.1 Гц, 1H), 7.69 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.13 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.95 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.67-4.62 (m, 1H), 3.88-3.62 (m, 1H), 3.40-3.37 (1H, 4H), 3.24-3.21 (m, 4H), 2.24-2.09 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 0.50H), 1.59-1.44 (m, 1.38H), 1.11-1.05 (m, 3H), 0.83 (t, J=7.4 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 719.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 51.53% & 46.0%; оптическое вращение [α]¹⁹: +23.0 (c=0.1% в MeOH).

Пример 90.

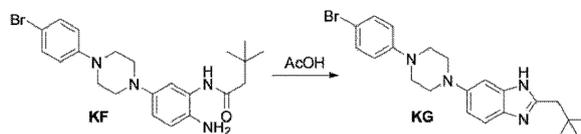
(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(2-неопентил-1,1-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (90).

N-(2-амино-5-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3,3-диметилбутанамид (KF)



К перемешанному раствору соединения HJ (500 мг, 1.44 ммоль) в EtOAc (10 мл) в атмосфере аргона добавили 3,3-диметилбутановую кислоту 2 (185.6 мл, 1.44 ммоль), T₃P (1.83 мл, 2.88 ммоль, 50% в EtOAc) и диизопропилэтиламин (398 мл, 2.16 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения KF (450 мг, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS: 445 [M+H]⁺ при 2.43 RT (60.47% чистота).

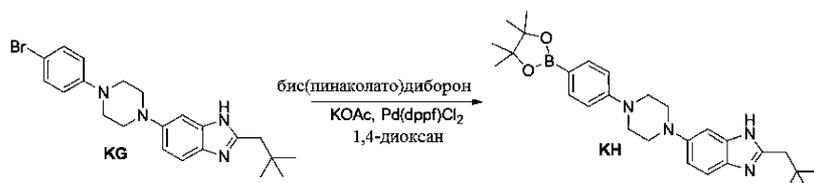
6-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)-2-неопентил-1H-бензо[d]имидазол (KG)



Перемешанный раствор соединения КГ (450 мг, 1.01 ммоль) в АсОН (10 мл) в атмосфере аргона нагревали при 100°C в течение 5 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×30 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения КГ (180 мг, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета, и вещество в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 11.89-11.72 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 3H), 6.98-6.96 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 3.20-3.18 (m, 8H), 0.98 (s, 9H).

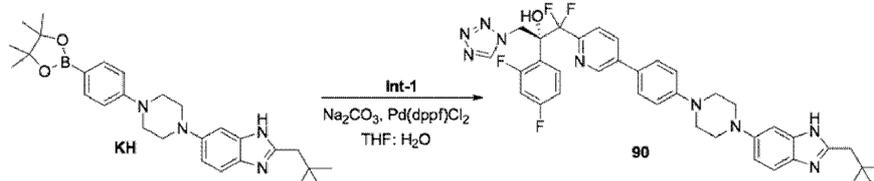
2-Неопентил-6-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол (КН)



К перемешанному раствору соединения КГ (180 мг, 0.42 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (171 мг, 0.67 ммоль) и ацетат калия (123 мг, 1.26 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (30.7 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением соединения КН (170 мг, 0.35 ммоль, 85%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11.83 (br s, 1H), 7.54 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.92 (d, $J=7.78$ Гц, 1H), 6.98 (d, $J=8.8$ Гц, 4H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.22-3.20 (m, 4H), 2.62 (s, 2H), 1.27 (s, 12H), 0.98 (s, 9H).

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(2-неопентил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (90)



К перемешанному раствору Int-1 (130 мг, 0.30 ммоль) в $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 15 мл) в атмосфере аргона добавили соединение КН (170 мг, 0.36 ммоль), карбонат натрия (95.5 мг, 0.90 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (22 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением 90 (60 мг, 0.08 ммоль, 28%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

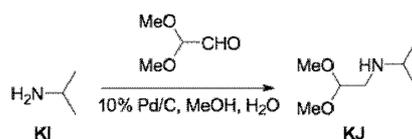
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11.90 (brs, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 8.17 (dd, $J=8.2, 2.1$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.48 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.41-7.24 (m, 3H), 7.23-7.11 (m, 3H), 6.97-6.85 (m, 3H), 5.67 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 3.45-3.36 (m, 4H), 3.26-3.24 (1H, 4H), 2.63 (s, 2H), 0.98 (s, 9H);

MS (ESI): m/z 700.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 94.35%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +101.96 ($c=0.1\%$ в CH_2Cl_2).

Пример 91.

1-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-Дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-изопропил-1, 3-дигидро-2H-имидазол-2-он (91).

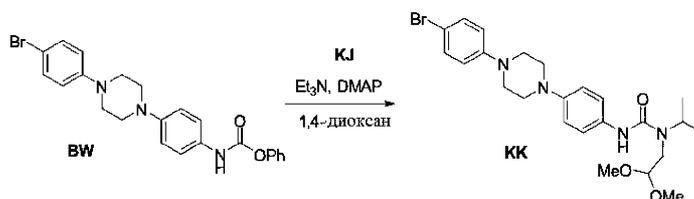
N-(2,2-Диметоксиэтил)пропан-2-амин (КJ)



К перемешанному раствору 2,2-диметоксиацетальдегида (3.48 мл, 33.89 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфере аргона добавили пропан-2-амин (KI; 2 г, 33.89 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем Pd/C (500 мг) в воде (5 мл) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч в атмосфере водорода. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь отфильтровали, промыли с помощью MeOH (3×20 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения KJ (1 г, неочищенное) в виде сиропа коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.51-4.45 (m, 1H), 3.39 (s, 6H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.73 (d, $J=5.65$ Гц, 2H), 1.07 (d, $J=6.3$ Гц, 6H).

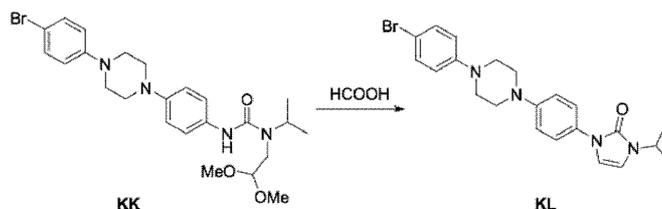
3-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-1-изопропилмочевина (KK)



К перемешанному раствору соединения BW (300 мг, 0.66 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение KJ (117 мг, 0.80 ммоль), триэтиламин (0.095 мл, 0.66 ммоль) и диметиламинопиридин (80 мг, 0.66 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 5 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30-40% EtOAc/гексан) с получением соединения KK (250 мг, 0.50 ммоль, 79%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.16 (s, 1H), 7.37 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.24 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.90 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 4.45 (t, $J=5.0$ Гц, 1H), 4.32-4.17 (m, 1H), 3.39 (s, 6H), 3.29-3.24 (m, 6H), 3.20-3.15 (m, 4H), 1.11 (d, $J=6.7$ Гц, 6H).

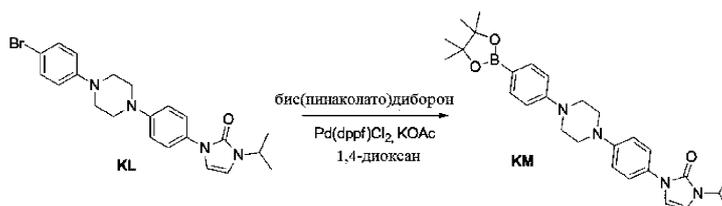
1-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-изопропил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (KL)



К перемешанному раствору соединения KK (450 мг, 0.90 ммоль) в муравьиной кислоте (6 мл) в атмосфере аргона перемешивали при возврате флегмы в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл), нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество промыли н-гексаном (2×10 мл) и н-пентаном (2×10 мл) и высушили при пониженном давлении с получением соединения KL (350 мг, 0.79 ммоль, 89%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.52 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.37 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.05 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 6.97 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 6.91 (d, $J=3.2$ Гц, 1H), 6.78 (d, $J=3.2$ Гц, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.28 (s, 8H), 1.26 (d, $J=6.7$ Гц, 6H).

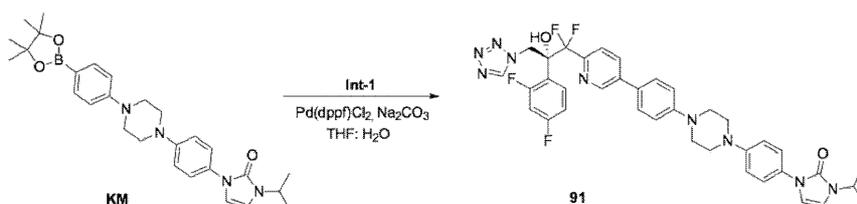
1-Изопропил-3-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-он (КМ)



К перемешанному раствору соединения КЛ (350 мг, 0.80 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборон (322 мг, 1.26 ммоль) и КОАс (226 мг, 2.38 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (58 мг, 0.08 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения КМ (220 мг, 0.45 ммоль, 57%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.57-7.49 (m, 4H), 7.04 (d, J=9.3 Гц, 2H), 6.97 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.90 (d, J=3.2 Гц, 1H), 6.78 (d, J=3.2 Гц, 1H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 4H), 3.29-3.26 (m, 4H), 1.27 (s, 18H).

1-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-Дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-изопропил-1, 3-дигидро-2Н-имидазол-2-он (91)



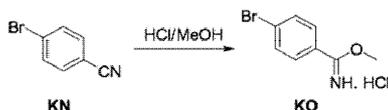
К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение КМ (203 мг, 0.41 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2-5% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 91 (77 мг, 0.10 ммоль, 31%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.54 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.14 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.07 (d, J=9.2 Гц, 2H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.79 (d, J=3.1 Гц, 1H), 5.67 (d, J=14.8 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.8 Гц, 1H), 4.36-4.19 (m, 1H), 3.45-3.38 (1H, 4H), 3.32-3.30 (s, 4H), 1.27 (d, J=6.9 Гц, 6H). MS (ESI): m/z 714.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +29.1 (c=0.1% в MeOH).

Пример 92.

(2S,3R)-3-(3-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ол (92).

Метил 4-бромбензимидаат гидрохлорид (КО)

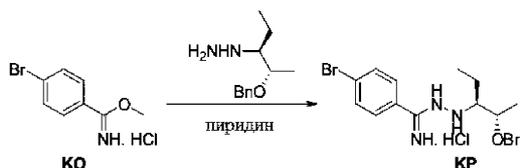


Перемешанный раствор 4-бромбензонитрила (КН; 500 мг, 2.70 ммоль) в MeOH (50 мл) в атмосфере аргона барботировали газом HCl в течение 1 ч при 0°C. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Летучие соединения выпарили при пониженном давлении. Неочищенное вещество промыли диэтиловым простым эфиром (2×10 мл) с получением соединения КО (500 мг, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета, и полученное вещество в таком виде применяли на следующей стадии

без дальнейшей очистки.

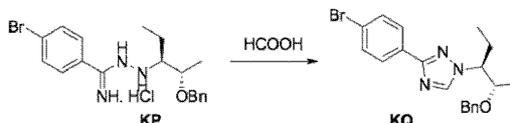
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12.00 (brs, 1H), 7.82 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.65 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 3.05 (s, 3H).

N' -((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-бромбензидазидогидрохлорид (KP)



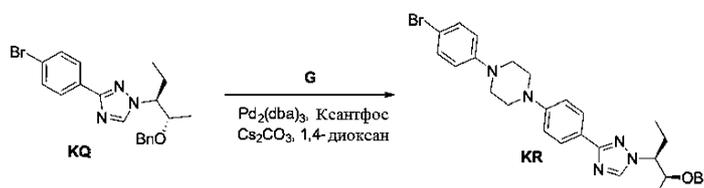
К перемешанному раствору соединения КО (4.0 г, 18.69 ммоль) в пиридине (40 мл) в атмосфере аргона добавили ((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)гидразин (3.8 г, 18.69 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60-65°C в течение 16 ч. Летучие соединения выпарили при пониженном давлении. Неочищенное вещество промыли диэтиловым простым эфиром (2×10 мл) с получением соединения KP (4 г, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета. Неочищенное соединение применяли в таком виде на следующей стадии.

1-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-3-(4-бромфенил)-1H-1,2,4-триазол (KQ)



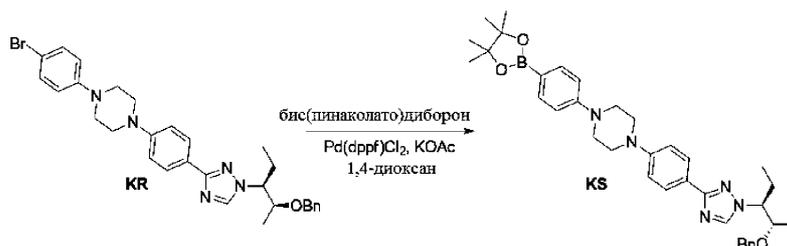
Перемешанный раствор соединения KP (4.0 г, 10.25 ммоль) в муравьиной кислоте (40 мл) в атмосфере аргона перемешивали при возврате флегмы в течение 24 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Летучие соединения выпарили при пониженном давлении. Остаток разбавили насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc /гексан) с получением соединения KQ (650 мг, 1.62 ммоль, 15%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета. LC-MS: 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$ при 3.16 RT (96.32% чистота).

1-(4-(1-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-4-(4-бромфенил)пиперазин (KR)



К перемешанному раствору соединения KQ (600 мг, 1.50 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) в атмосфере аргона добавили G (433 мг, 1.80 ммоль), Ксантифос (104 мг, 0.18 ммоль), Cs_2CO_3 (1.4 г, 4.50 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (68 мг, 0.07 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 24 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением соединения KR (350 мг, 0.62 ммоль, 41%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. LC-MS: 560.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ при 4.41 RT (48.08% чистота).

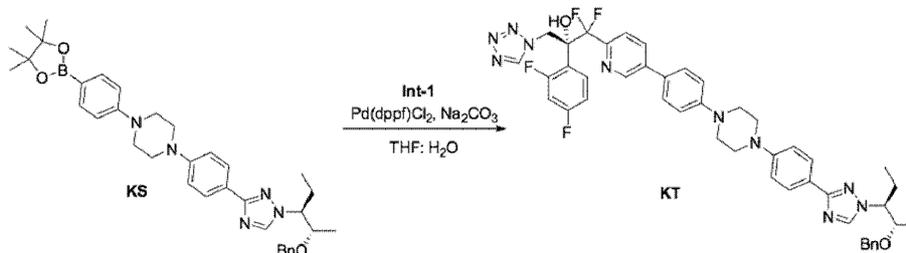
1-(4-(1-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (KS)



К перемешанному раствору соединения KR (350 мг, 0.62 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (254 мг, 1 ммоль), KOAc (183 мг, 1.87 ммоль) и продули арго-

ном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (45 мг, 0.06 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения KS (250 мг, неочищенное) в виде густого сиропа коричневого цвета. LC-MS: 608.2 [M+H]⁺ при 4.54 RT (53.53% чистота).

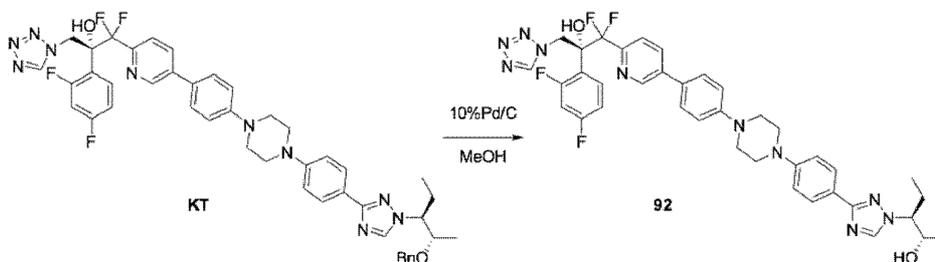
1-(5-(4-(4-(4-(1-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (KT)



К перемешанному раствору Int-1 (100 мг, 0.23 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 15 мл) в атмосфере аргона добавили соединение KS (140 мг, 0.23 ммоль), карбонат натрия (73 мг, 0.70 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (17 мг, 0.02 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 70% EtOAc/гексан) с получением соединения KT (70 мг, 0.08 ммоль, 33%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.88 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.33-7.04 (m, 12H), 6.94-6.83 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.48 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.23 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 8H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.19 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.73 (t, J=7.2 Гц, 3H).

(2S,3S)-3-(3-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ол (92)



К перемешанному раствору соединения KT (70 мг, 0.08 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (35 мг) и 5.0 N HCl (каталитическое количество) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере водорода (50 пси). Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали через целит, промыли с помощью MeOH (2×20 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток промыли n-пентаном (2×5 мл) с получением 92 (35 мг, 0.05 ммоль, 56%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

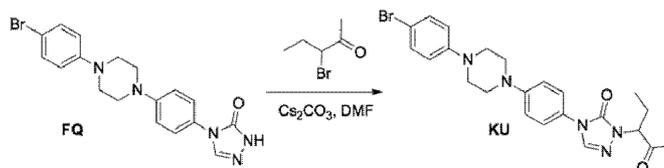
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.95 (dd, J=8.2, 2.3 Гц, 1H), 7.86 (brs, 1H), 7.61 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 4H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.70-6.62 (m, 1H), 5.62 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.10 (d, J=14.2 Гц, 1H), 4.16 (brs, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.46 (s, 8H), 3.08 (brs, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.13 (d, J=6.4 Гц, 2H), 0.88 (t, J=7.4 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 743.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 90.1%; оптическое вращение [α]_D^{20.01}: +95.2 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 93.

4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (93).

4-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-оксопентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (KU)

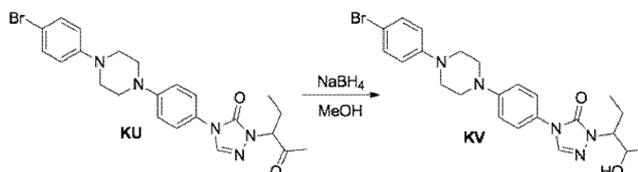


К перемешанному раствору соединения FQ (300 мг, 0.75 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат цезия (730 мг, 2.25 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин. Затем 3-бромпентан-2-он (185 мг, 1.12 ммоль) добавили к реакционной смеси и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) с получением твердое вещество. Твердое вещество отфильтровали, промыли водой (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения KU (300 мг, неочищенное) в виде бесцветного густого сиропа, и полученное вещество в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.43 (s, 1H), 7.52 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.37 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.12 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 6.97 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.36-3.26 (m, 8H), 2.10 (s, 3H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 0.85 (t, $J=7.6$ Гц, 3H);

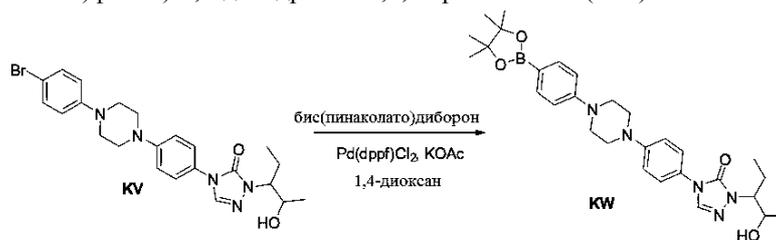
LC-MS: 484.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ при 2.80 RT (89.08% чистота).

4-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (KV)



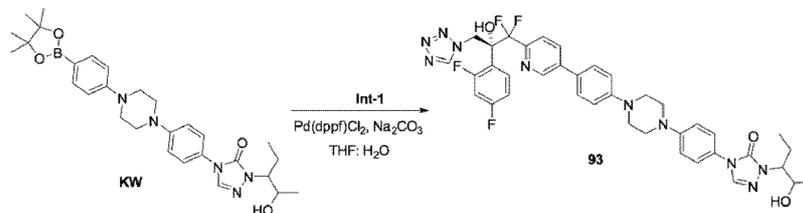
К перемешанному раствору соединения KU (300 мг, 0.61 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере аргона добавили боргидрид натрия (47 мг, 1.23 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Летучие соединения выпарили и остаток разбавили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2x10 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения KV (250 мг, неочищенное) в виде сиропа желтого цвета, и полученное вещество в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS: (диастереомерная смесь) 486.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ при 3.23, 3.33 RT (70.67, 21.31% чистота).

2-(2-Гидроксипентан-3-ил)-4-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (KW)



К перемешанному раствору соединения KV (250 мг, 0.51 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (209 мг, 0.82 ммоль) и ацетат калия (151 мг, 1.54 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (38 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2x20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/ CH_2Cl_2) с получением соединения KW (220 мг, 0.41 ммоль, 80%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета. LC-MS: (диастереомерная смесь) 534.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ при 3.43, 3.51 RT (65.92, 22.98% чистота).

4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-гидрокси-пентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (93)



К перемешанному раствору Int-1 (140 мг, 0.32 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение KW (207 мг, 0.11 ммоль), карбонат натрия (103 мг, 0.97 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (24 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% EtOAc/гексан) с получением 93 (120 мг, 0.15 ммоль, 51%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

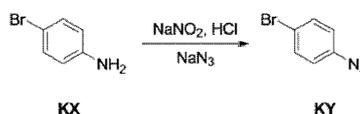
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): (диастереомерная смесь) 5 9.14 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 8.17 (dd, J=8.2, 2.3 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 3H), 7.22-7.09 (m, 4H), 6.95-6.81 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.88 (d, J=5.8 Гц, 0.27H), 4.76 (d, J=5.6 Гц, 0.26H), 4.65 (d, J=5.0 Гц, 0.62H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 8H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.37-1.20 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.0 Гц, 2H), 0.96 (d, J=6.0 Гц, 1H), 0.89-0.84 (m, 1H), 0.80-0.59 (m, 2H);

MS (ESI): m/z 759.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 94.2%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +36.9 (c=0.1% в MeOH).

Примеры 94, 94-Fr-I, и 94-Fr-II.

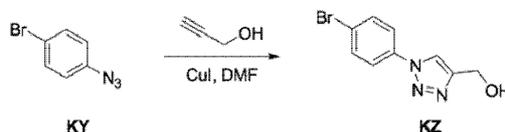
(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (94).

1-Азидо-4-бромбензол (KY)



К перемешанному раствору 4-броманилина (KX; 1.72 г, 10 ммоль) в 6.0н. растворе HCl (10 мл) в атмосфере аргона добавили нитрат натрия (1.03 г, 15 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 45 мин. Затем азид натрия (2.6 г, 40 ммоль) добавили к реакционной смеси при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили ледяной водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения KY (1.5 г, неочищенное) в виде сиропа желтого цвета, и полученное вещество в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

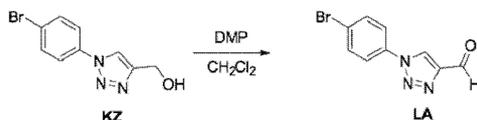
(1-(4-Бромфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол (KZ)



К перемешанному раствору соединения KY (100 мг, неочищенное) в DMF (5 мл) в атмосфере аргона добавили иодид меди (10 мг, 0.05 ммоль) и пропаргиловый спирт (33.6 мг, 0.60 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 12 ч. Затем азид натрия (2.6 г, 40 ммоль) добавили к реакционной смеси при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения KZ [90 мг, 0.35 ммоль, 71% (общий выход за две стадии)] в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.71 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.81-7.77 (m, 2H), 5.33 (t, J=5.6 Гц, 1H), 4.61 (d, J=5.6 Гц, 2H).

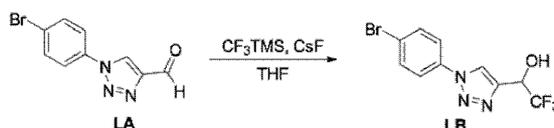
1-(4-Бромфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбальдегид (LA)



К перемешанному раствору соединения KZ (1.3 г, 5.15 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) в атмосфере аргона добавили периодинан Десса-Мартина (2.6 г, 6.19 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили ледяной водой (100 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×100 мл). Объединенные органические слои промыли водой (100 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюированной с помощью 30% EtOAc /гексан) с получением соединения LA (1 г, 4 ммоль, 77%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.11 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.96 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 7.85 (d, $J=8.9$ Гц, 2H).

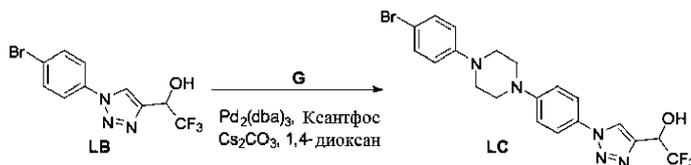
1-(1-(4-Бромфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (LB)



К перемешанному раствору соединения LA (800 мг, 3.2 ммоль) в THF (20 мл) в атмосфере аргона добавили фторид цезия (243 мг, 1.6 ммоль) и CF_3TMS (908.8 мг, 6.4 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью 2.0н. раствора HCl (10 мл), перемешивали при 0°C в течение 6 ч, разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc /гексан) с получением соединения LB (600 мг, 1.86 ммоль, 58%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.98 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.81 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.12 (d, $J=6.1$ Гц, 1H), 5.44-5.37 (m, 1H).

1-(1-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (LC)



К перемешанному раствору соединения LB (800 мг, 2.50 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в запаянной трубке в атмосфере аргона добавили карбонат цезия (2.4 г, 7.47 ммоль), Ксантфос (100 мг, 0.17 ммоль), г (600 мг, 2.49 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (113 мг, 0.12 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (30 мл), соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc /гексан) с получением загрязненного соединения LC (220 мг) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

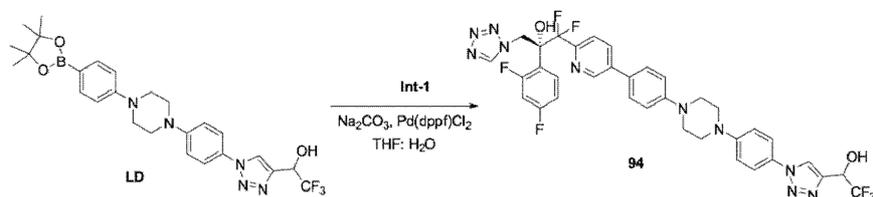
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.79 (s, 1H), 7.77 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 7.38 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.17 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 7.05 (d, $J=6.3$ Гц, 1H), 6.98 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 5.38-5.35 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 4H), 3.33-3.22 (1H, 4H).

2,2,2-Трифтор-1-(1-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-ол (LD)



К перемешанному раствору соединения LC (220 мг, 0.46 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (184 мг, 0.73 ммоль) и ацетат калия (134 мг, 1.37 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 10 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (33 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×10 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения LD (200 мг, неочищенное) в виде сиропа коричневого цвета, и полученное вещество в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (94)



К перемешанному раствору Int-1 (163 мг, 0.40 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 15 мл) в атмосфере аргона добавили соединение LD (201 мг, 0.40 ммоль), карбонат натрия (121 мг, 1.14 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (28 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 94 (35 мг, 0.05 ммоль, 12%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

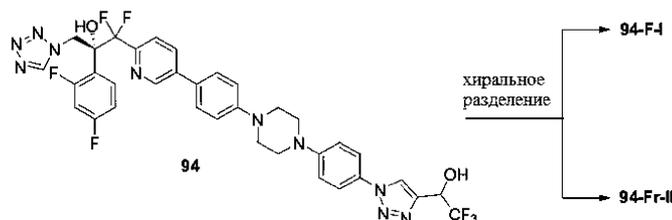
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.2, 2.1 Гц, 1H), 7.78 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.71 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.49 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 5H), 7.05 (d, J=6.1 Гц, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.40-5.33 (m, 1H), 5.11 (d, J=14.8 Гц, 1H), 3.43 (s, 8H);

MS (ESI): m/z 755.3 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 95.01%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +108.4 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Примеры 94-Fr-I и 94-Fr-II.

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (94-Fr-I)

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (94-Fr-II)



94 (250 мг, 0.26 ммоль) разделили посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с нормальной фазой (CHIRALPAK-IC®, 250×20 мм, 5μ; применяя (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (80:20) (A:B=40:60) в качестве подвижной фазы; скорость потока: 20 мл/мин) с получением 94-Fr-I (50 мг) и 94-Fr-II (50 мг).

94-Fr-I: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.79 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.71 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.49 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 5H), 7.06 (d, J=6.1 Гц, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.43-5.30 (m, 1H), 5.11 (d, J=14.6 Гц,

1H), 3.43 (s, 8H);

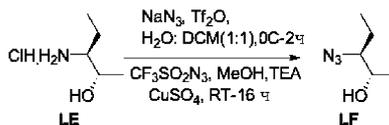
MS (ESI): m/z 753.7 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 97.18%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 100%, R_t =11.20 мин (CHIRALPAK-IC®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (80:20) (A:B=40:60); скорость потока: 1.00 мл/мин); оптическое вращение $[\alpha]_D^{19.98}$: +101.84° (c=0.1% в CH₂Cl₂).

94-Fr-II: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.79 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.71 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.49 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 5H), 7.06 (d, J=6.1 Гц, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.43-5.30 (m, 1H), 5.11 (d, J=14.6 Гц, 1H), 3.43 (s, 8H);

MS (ESI): m/z 753.6 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 95.68%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 100%, R_t =13.26 мин (CHIRALPAK-IC®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (80:20) (A:B=40:60); скорость потока: 1.00 мл/мин); оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +121.92 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 95.

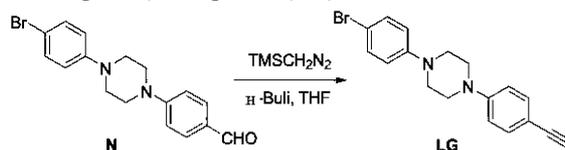
(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пентан-2-ол (95)
(2S,3S)-3-азидопентан-2-ол (LF)



К перемешанному раствору азид натрия (400 мг, 1.11 ммоль) в H₂O:CH₂Cl₂ (1:1) (15 мл) в атмосфере аргона добавили трифлатный ангидрид (1.8 мл, 2.22 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) при 0°C и водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (20 мл) с получением раствора трифлатного азид. Полученный раствор трифлатного азид добавили к перемешанному раствору соединения LE в MeOH (25 мл), а затем добавили воду (2 мл), раствор сульфата меди (90 мг, 0.359 ммоль) в MeOH (3 мл) и триэтиламин (1.6 мл, 10.79 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) при 0°C, и затем избыток растворителя выпарили, и остаток экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение LF применяли в таком виде на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3.84-3.66 (m, 1H), 3.17-2.98 (m, 2H), 1.81-1.54 (m, 2H), 1.24 (d, J=6.3 Гц, 3H), 1.04 (t, J=7.5 Гц, 3H).

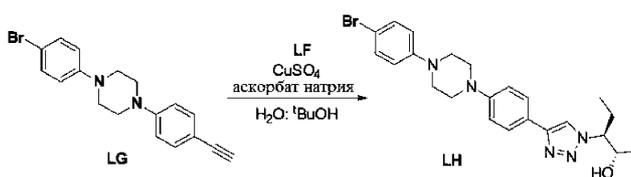
1-(4-Бромфенил)-4-(4-этинилфенил)пиперазин (LG)



К перемешанному раствору TMS-диазометана (0.62 мл, 5.81 ммоль) в THF (30 мл) в атмосфере аргона добавили n-BuLi (3.6 мл, 5.81 ммоль, 1.6M в гексанах) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавили соединение N (2.0 г, 5.81 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C и перемешивали в течение еще 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 25% EtOAc/гексан) с получением соединения LG (450 мг, 1.31 ммоль, 22%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.41 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.37 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.87 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.83 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.40-3.36 (m, 4H), 3.31-3.24 (m, 4H), 3.00 (s, 1H).

(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пентан-2-ол (LH)

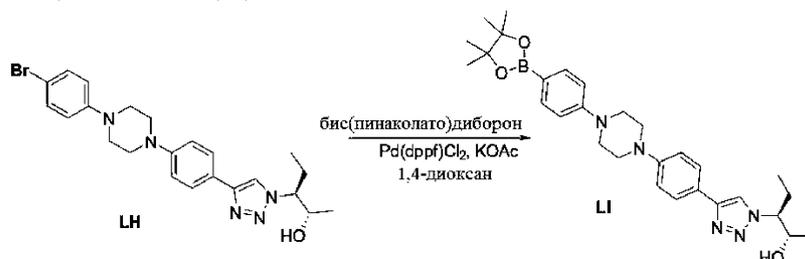


К перемешанному раствору соединения LG (300 мг, 0.87 ммоль) в ^tBuOH: H₂O (1:1) в атмосфере аргона добавили аскорбат натрия (5 мг, 0.026 ммоль), соединение LF (340 мг, 2.63 ммоль) (20 мл) и пента-

гидрат сульфата меди (6.5 мг, 0.26 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл), и полученный белый осадок отфильтровали и тщательно промыли водой и *n*-пентаном. Твердое вещество высушили под вакуумом в течение нескольких часов с получением соединения LH (300 мг, 0.63 ммоль, 72%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

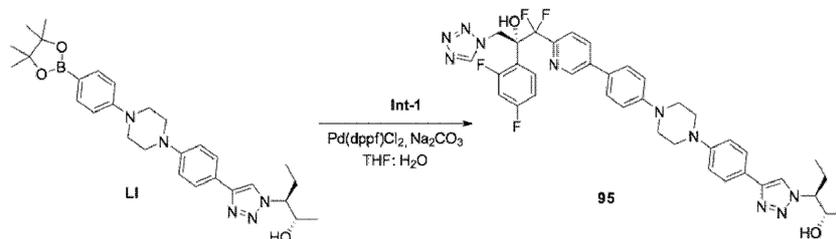
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.31 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.38 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.06 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 6.97 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 5.01 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.02-3.84 (m, 1H), 3.33-3.30 (m, 8H), 1.99-1.87 (m, 2H), 0.99 (d, $J=6.3$ Гц, 3H), 0.72 (t, $J=7.3$ Гц, 3H).

(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пентан-2-ол (LI)



К перемешанному раствору соединения LH (300 мг, 0.63 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (260 мг, 1.02 ммоль) и ацетат калия (188 мг, 1.91 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (47 мг, 0.063 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/DCM) с получением соединения LI (280 мг, неочищенное) в виде бесцветного полутвердого вещества, и полученное вещество в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS: 518.3 [M+H]⁺ при 3.606 RT (29.74% чистота).

(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пентан-2-ол (95)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.347 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение LI (530 мг, 1.04 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (13 мг, 0.017 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при возврате флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/DCM) с получением 95 (90 мг, 0.01 ммоль, 36%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

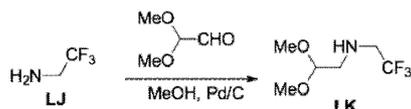
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=8.2, 2.1$ Гц, 1H), 7.75 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.71 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.34-7.18 (m, 3H), 7.15 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.08 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.67 (d, $J=14.8$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=14.8$ Гц, 1H), 5.01 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 8H), 2.00-1.84 (m, 2H), 0.99 (d, $J=6.3$ Гц, 3H), 0.73 (t, $J=7.3$ Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 743.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 95.29%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{19}$: +77.8 (c=0.1% в DCM).

Пример 96.

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (96).

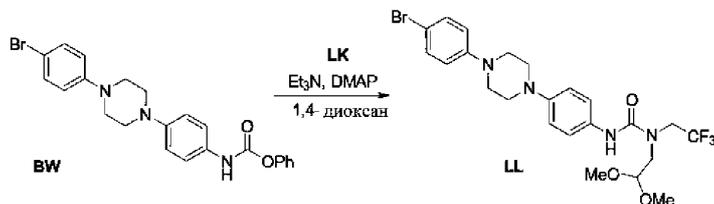
N-(2,2-диметоксиэтил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин (LK)



К перемешанному раствору соединения LJ (2 г, 19.23 ммоль) в метаноле (30 мл) в атмосфере аргона добавили 2,2-диметоксиацетальдегид (1.9 г, 19.23 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавили 10% Pd/C (240 мг в 5 мл H₂O) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения LK (2.5 г, неочищенное). Полученное неочищенное соединение применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4.41 (t, J=5.5 Гц, 1H), 3.38 (s, 6H), 3.22-3.18 (1H, 2H), 2.84 (d, J=5.2 Гц, 2H).

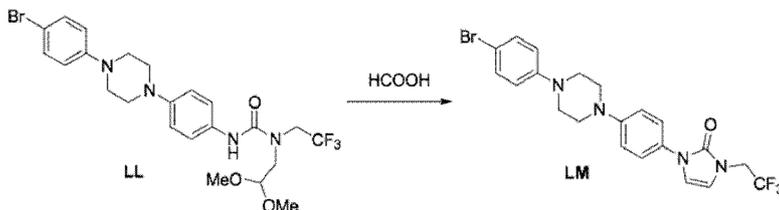
3-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-1-(2,2,2-трифторэтил)мочевина (LL)



К перемешанному раствору соединения LK (800 мг, 1.77 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили триэтиламин (0.25 мл, 1.77 ммоль) и DMAP (216 мг, 1.77 ммоль), а затем соединение BW (397 мг, 2.12 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения LL (500 мг, 0.919 ммоль, 52%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.46 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.26 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.95-6.91 (m, 4H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 2H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.34 (s, 6H), 3.28-3.17 (m, 8H).

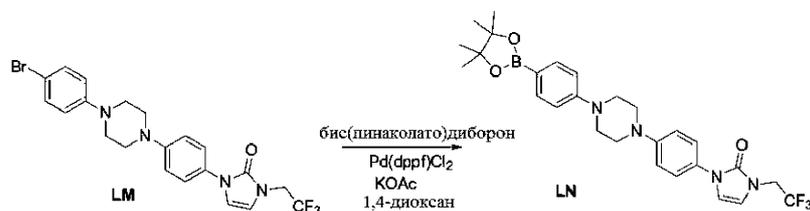
4-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (LM)



К перемешанному раствору соединения LL (500 мг, 0.919 ммоль) в муравьиной кислоте (2 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 3 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл) и высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения LM (400 мг, 0.83 ммоль, 90%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.51 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.37 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.07 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.02 (d, J=3.2 Гц, 1H), 6.99-6.94 (m, 3H), 6.77 (d, J=3.1 Гц, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 8H).

2-Метил-4-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (LN)

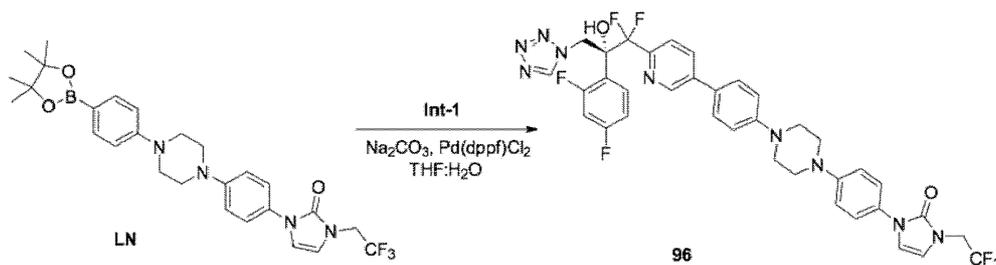


К перемешанному раствору соединения LM (400 мг, 0.831 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере

ре аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (336 мг, 1.33 ммоль) и ацетат калия (244 мг, 2.49 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (60 мг, 0.08 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 60% EtOAc/гексан) с получением соединения LN (300 мг, 0.56 ммоль, 68%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.61-7.44 (m, 4H), 7.06 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.00 (d, J=3.1 Гц, 1H), 6.96 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.75 (d, J=3.2 Гц, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.41-3.23 (m, 8H), 1.26 (s, 12H).

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (96)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение LN (220 мг, 0.41 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (13 мг, 0.017 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 96 (80 мг, 0.106 ммоль, 31%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

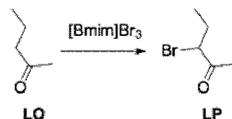
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.77 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.95 (dd, J=8.2, 2.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.53-7.46 (m, 4H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.07 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.02 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.71-6.63 (m, 1H), 6.58 (d, J=3.1 Гц, 1H), 6.44 (d, J=2.7 Гц, 1H), 5.62 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.10 (d, J=14.2 Гц, 1H), 4.30-4.26 (m, 2H), 3.48-3.32 (m, 8H);

MS (ESI): m/z 754.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 97.29%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +114.1 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 97.

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-(2-гидроксипентан-3-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (97).

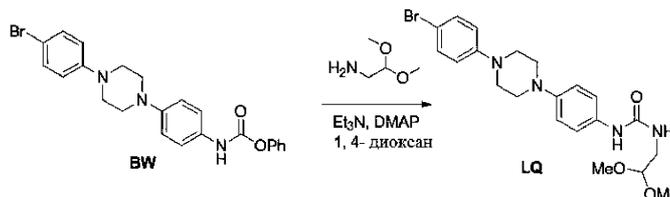
3-Бромпентан-2-он (LP)



Смесь пентан-2-она (LO; 500 мг, 5.81 ммоль) и [BIMM] Br₃ (1.1 г, 2.90 ммоль) в атмосфере аргона перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили ледяной водой (30 мл) и экстрагировали с помощью простого эфира (2×30 мл). Объединенные органические слои промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения LP (500 мг, неочищенное) в виде сиропа желтого цвета. Неочищенное вещество в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 4.20-4.18 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.11-2.00 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.05 (t, J=7.4 Гц, 3H).

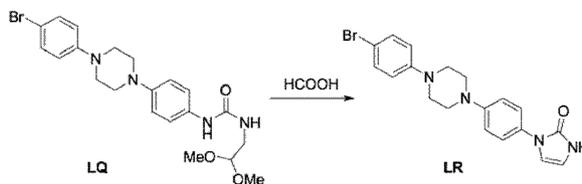
1-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-(2,2-диметоксиэтил)мочевина (LQ)



К перемешанному раствору соединения BW (1.0 г, 2.21 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили триэтиламин (0.31 мл, 2.21 ммоль) и DMAP (270 мг, 2.21 ммоль), а затем 2,2-диметоксиэтанамин (0.36 мл, 3.31 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения LQ (900 мг, 1.94 ммоль, 88%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

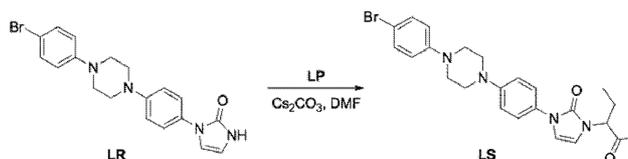
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.30 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.3 Гц, 2H), 7.25 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.95 (br d, J=9.3 Гц, 2H), 6.89 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.00 (t, J=5.8 Гц, 1H), 4.36 (t, J=5.2 Гц, 1H), 3.31 (s, 6H), 3.28-3.24 (m, 4H), 3.20-3.13 (m, 6H).

1-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (LR)



К перемешанному раствору соединения LQ (700 мг, 1.51 ммоль) в муравьиной кислоте (5 мл) в атмосфере аргона перемешивали при возврате флегмы в течение 3 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток нейтрализовали насыщенным водного раствора NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (100 мл) и высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения LR (500 мг, 76% чистота) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета. Вещество в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

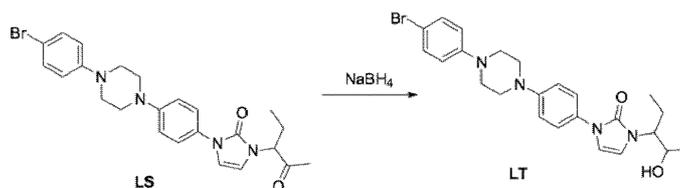
1-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-(2-оксопентан-3-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (LS)



К перемешанному раствору соединения LR (650 мг, 1.63 ммоль) в DMF (20 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат цезия (1.6 г, 4.88 ммоль) и соединение LP (403 мг, 2.44 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения LS (400 мг, 76% чистота) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета. Вещество применяли в таком виде на следующей стадии без дальнейшей очистки.

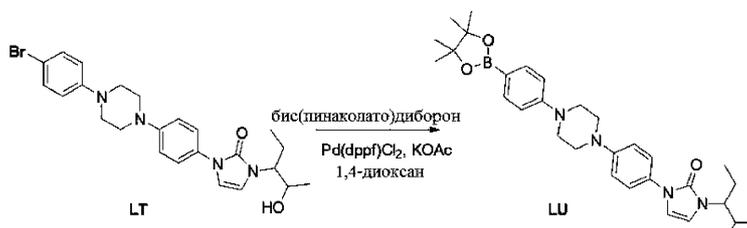
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.54 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.37 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.07 (d, J=9.1 Гц, 2H), 7.01-6.91 (m, 3H), 6.73 (d, J=3.1 Гц, 1H), 4.66 (dd, J=10.7, 4.5 Гц, 1H), 3.30-3.27 (m, 8H), 2.13 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 0.91-0.79 (m, 3H).

1-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-(2-гидроксипентан-3-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (LT)



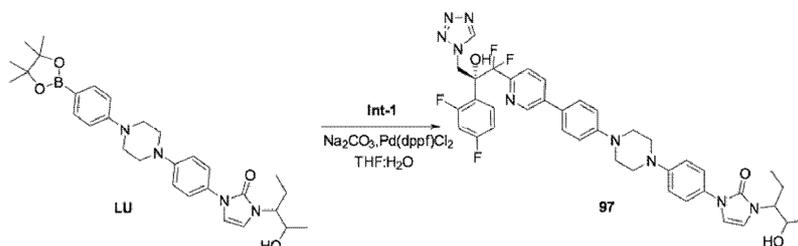
К перемешанному раствору соединения LS (400 мг, 0.828 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфере аргона добавили боргидрид натрия (47 мг, 1.24 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили ледяной водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения LT (350 мг, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета. Неочищенное вещество (диастереомерная смесь) в таком виде применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS: (диастереомерная смесь): m/z 485 [M+H]⁺ при 3.30 RT (46.48% чистота).

1-(2-Гидроксипентан-3-ил)-3-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (LU)



К перемешанному раствору соединения LT (350 мг, 0.72 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (291 мг, 1.15 ммоль) и ацетат калия (212 мг, 2.16 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (52 мг, 0.07 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/DCM) с получением соединения LU (250 мг, 70%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета. LC-MS: (диастереомерная смесь): m/z 533.3 [M+H]⁺ при 3.57 RT (12.05% чистота).

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-1H)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-(2-гидроксипентан-3-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (97)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение LU (221 мг, 0.41 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (13 мг, 0.017 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 4% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 97 (50 мг, диастереомерная смесь, 89%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.2, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9

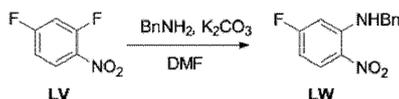
Гц, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.14 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.07 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.70-6.64 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.8 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.8 Гц, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 3.95-3.62 (m, 2H), 3.49-3.29 (m, 8H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.32-1.20 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.80-0.75 (m, 3H);

MS (ESI): m/z 757.3 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 89.5%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +28.7 (c=0.1% в MeOH).

Пример 98.

(R)-1-(5-(4-(4-(1-бензил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (98).

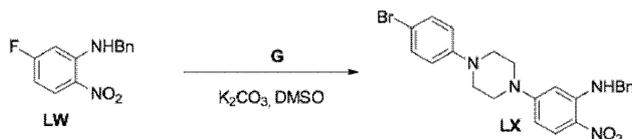
N-бензил-5-фтор-2-нитроанилин (LV)



К перемешанному раствору бензиламина (1.38 мл, 12.87 ммоль) в толуоле (20 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (868 мг, 6.28 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 15 мин. Затем 2,4-дифтор-1-нитробензол (LV; 2 г, 12.57 ммоль) добавили к реакционной смеси при 50°C перемешивали в течение 3 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили ледяной водой (100 мл) с получением твердое вещество. Твердое вещество отфильтровали, растворили в CH₂Cl₂ (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% EtOAc/гексан) с получением соединения LV (2.6 г, 10.56 ммоль, 85%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.57 (brs, 1H), 8.27 (dd, J=9.5, 6.1 Гц, 1H), 7.49-7.31 (m, 5H), 6.49 (dd, J=11.4, 2.6 Гц, 1H), 6.51-6.41 (m, 1H), 4.53 (d, J=5.6 Гц, 2H).

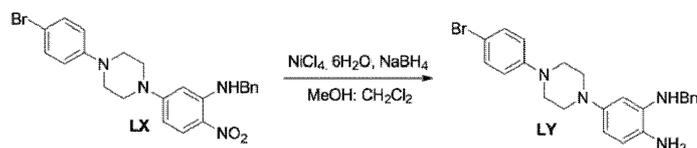
N-бензил-5-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)-2-нитроанилин (LX)



К перемешанному раствору соединения LV (4 г, 16.59 ммоль) в DMSO (80 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (4.58 г, 33.19 ммоль) и G (4.08 г, 16.59 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили ледяной водой (100 мл) с получением твердое вещество. Твердое вещество отфильтровали, растворили в CH₂Cl₂ (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения LX (5.5 г, 11.80 ммоль, 71%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.82 (t, J=5.8 Гц, 1H), 7.93 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.46-7.36 (m, 6H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.90 (d, J=9.2 Гц, 2H), 6.45 (dd, J=9.8, 2.6 Гц, 1H), 6.02 (d, J=2.4 Гц, 1H), 4.60 (d, J=5.8 Гц, 2H), 3.53-3.47 (m, 4H), 3.24-3.17 (m, 4H).

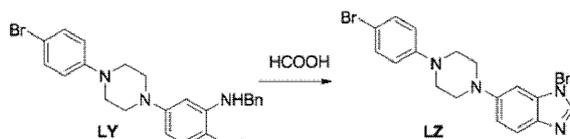
N1-бензил-5-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)бензол-1,2-диамин (LY)



К перемешанному раствору соединения LX (5.5 г, 11.80 ммоль) в MeOH: CH₂Cl₂ (1:1, 55 мл) в атмосфере аргона добавили NiCl₄·6H₂O (280 мг, 1.18 ммоль) и боргидрид натрия (1.31 г, 35.40 ммоль) частями при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20-80% EtOAc/гексан) с получением соединения LY (3.6 г, 8.25 ммоль, 70%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.43-7.32 (m, 6H), 7.29-7.18 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.47 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.11 (d, J=2.3 Гц, 1H), 6.07 (dd, J=2.3, 8.1 Гц, 1H), 5.06 (t, J=5.8 Гц, 1H), 4.30 (d, J=5.8 Гц, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.21-3.15 (m, 4H), 2.96-2.88 (m, 4H).

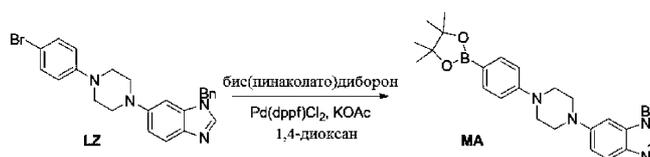
1-Бензил-6-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол (LZ)



К перемешанному раствору соединения LY (3.6 г, 8.25 ммоль) в муравьиной кислоте (30 мл) в атмосфере аргона перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл), нейтрализовали аммиачным раствором (50 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×50 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения LZ (3 г, 6.72 ммоль, 81%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.20 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.40-7.25 (m, 7H), 7.06 (d, J=2.3 Гц, 1H), 7.01-6.92 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 3.31-3.22 (m, 8H).

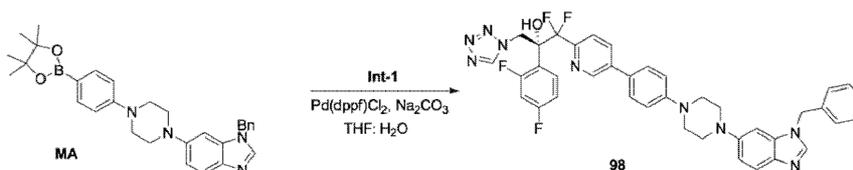
1-Бензил-6-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол (MA)



К перемешанному раствору соединения LZ (300 мг, 0.67 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (273 мг, 1.07 ммоль) и KOAc (191 мг, 2.01 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (49 мг, 0.07 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 8 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения MA (220 мг, 0.44 ммоль, 66%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.18 (s, 1H), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.36-7.23 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 7.00-6.87 (m, 3H), 5.43 (s, 2H), 3.37-3.35 (m, 4H), 3.22-3.20 (m, 4H), 1.25 (s, 12H).

(R)-1-(5-(4-(4-(1-бензил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (98)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение MA (188 мг, 0.38 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 98 (76 мг, 0.10 ммоль, 30%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

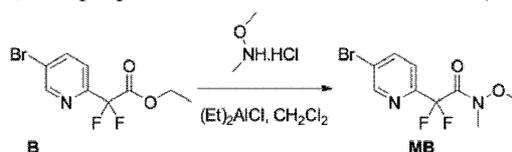
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (dd, J=8.2, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.50 (dd, J=15.0, 8.5 Гц, 2H), 7.39-7.26 (m, 7H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.08 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.00 (dd, J=8.9, 2.1 Гц, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.11 (d, J=14.6 Гц, 1H), 3.42-3.40 (m, 4H), 3.27-3.25 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 720.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 98.54%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +31.4 (c=0.1% в MeOH).

Пример 99.

(2R)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-

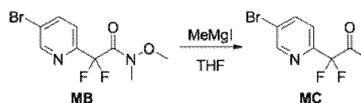
ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (99).
2-(5-Бромпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-N-метокси-N-метилацетамид (MB)



К перемешанному раствору соединения В (10 г, 35.71 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) в атмосфере аргона добавили диэтил алюминия хлорид (36 мл, 35.71 ммоль, 1.0 М в гексанах) и N, O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (3.5 г, 35.71 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили ледяной водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество растерли с н-пентаном (2×100 мл) с получением соединения MB (8 г, 27.21 ммоль, 76%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.69-8.63 (m, 1H), 7.98 (dd, $J=8.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.58 (dd, $J=8.4, 0.6$ Гц, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

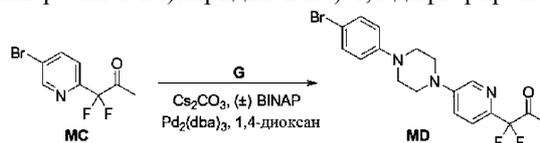
1-(5-Бромпиридин-2-ил)-1,1-дифторпропан-2-он (MC)



К перемешанному раствору соединения MB (5.0 г, 17 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере аргона добавили метил магния иодид (14.1 мл, 42.51 ммоль, 3.0 М в THF) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 15% EtOAc/ Гексаны) с получением соединения MC (3.0 г, 12.04 ммоль, 71%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.71 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 8.01 (dd, $J=8.4, 2.0$ Гц, 1H), 7.63 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 2.49 (s, 3H).

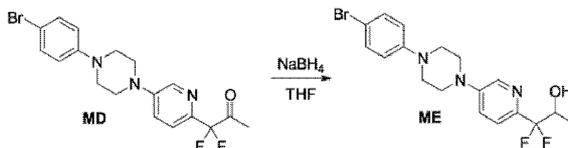
1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1,1-дифторпропан-2-он (MD)



К перемешанному раствору соединения MC (100 мг, 0.40 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере аргона добавили 1-(4-бромфенил)пиперазин 5 (96.4 мг, 0.40 ммоль), карбонат цезия (391.2 мг, 1.2 ммоль), (\pm) BINAP (17.4 мг, 0.03 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18.3 мг, 0.02 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения MD (30 мг, 0.07 ммоль, 18%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.31 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.83 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 3.47-3.42 (m, 4H), 3.34-3.28 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).

1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1,1-дифторпропан-2-ол (ME)

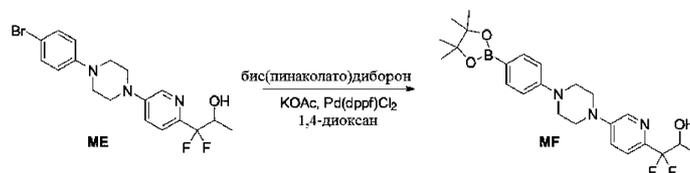


К перемешанному раствору соединения MD (380 мг, 0.93 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере аргона добавили боргидрид натрия (35.3 г, 0.93 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь погасили с помощью ледяной воды (20 мл)

и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюированной с помощью 30% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением соединения ME (200 мг, 0.48 ммоль, 51%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.27 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J=9.3$ Гц, 2H), 7.31 (dd, $J=9.0, 2.6$ Гц, 1H), 6.84 (d, $J=9.3$ Гц, 2H), 4.57-4.40 (m, 1H), 4.24 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 3.48-3.41 (m, 4H), 3.34-3.32 (m, 4H), 1.34 (d, $J=6.4$ Гц, 3H).

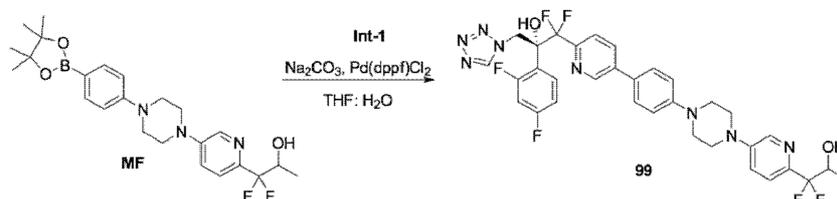
1,1-Дифтор-1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (MF)



К перемешанному раствору соединения ME (200 мг, 0.48 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (197 мг, 0.77 ммоль) и ацетат калия (143 мг, 1.46 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (35.5 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×10 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения MF (120 мг, неочищенное) в виде густого сиропа бледно-коричневого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.27 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J=9.3$ Гц, 2H), 7.31 (dd, $J=9.0, 2.6$ Гц, 1H), 6.84 (d, $J=9.3$ Гц, 2H), 4.52-4.40 (m, 1H), 4.24 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 3.48-3.40 (m, 4H), 3.34-3.32 (m, 4H), 1.34 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.20 (s, 12H).

(2R)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (99)



К перемешанному раствору соединения MF (120 мг, 0.26 ммоль) в $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили Int-1 (112 мг, 0.26 ммоль), карбонат натрия (83 мг, 0.78 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (19.1 мг, 0.03 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% ацетон/гексан) с получением 99 (45 мг, 0.06 ммоль, 23%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

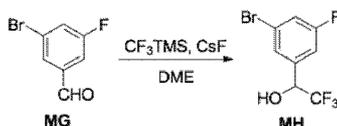
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.76 (s, 1H), 8.72 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.29 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 7.95 (dd, $J=8.2, 2.3$ Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=8.5, 5.7$ Гц, 2H), 7.53 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.32 (dd, $J=8.7, 2.9$ Гц, 1H), 7.06 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.71-6.64 (m, 1H), 5.60 (d, $J=14.3$ Гц, 1H), 5.12 (d, $J=14.3$ Гц, 1H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.21 (d, $J=4.7$ Гц, 1H), 3.48 (s, 8H), 1.35 (d, $J=6.4$ Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 685.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 99.11%; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +33.8 (с=0.1% в MeOH).

Пример 100.

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(3-фтор-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (100).

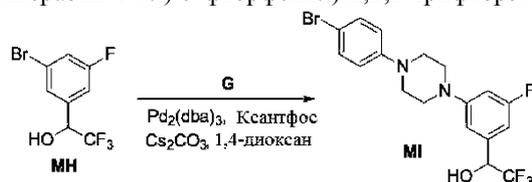
1-(3-Бром-5-фторфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (MH)



К перемешанному раствору 3-бром-5-фторбензальдегида (MG; 1.0 г, 4.92 ммоль) в диметоксиэтано

(10 мл) в атмосфере аргона добавили фторид цезия (374 мг, 2.46 ммоль) и CF_3TMS (1.0 г, 7.38 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью 6.0н/ раствор HCl (10 мл), перемешивали при 0°C в течение 12 ч, разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **MH** (600 мг, неочищенное) в виде твердого вещества коричневого цвета и полученное неочищенное соединение применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS: m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$ при 3.87 RT (54.44% чистота).

1-(3-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)-5-фторфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (**MI**)



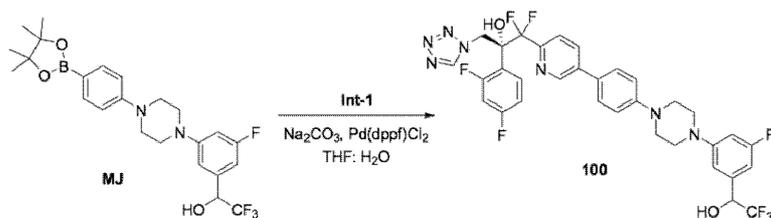
К перемешанному раствору соединения **MH** (600 мг, неочищенное) в 1,4-диоксане (20 мл) в запаянной трубке в атмосфере аргона добавили карбонат цезия (2 г, 6.54 ммоль), Ксантфос (88 мг, 0.15 ммоль), γ (527 мг, 2.18 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (100 мг, 0.10 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×30 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **MI** (650 мг, неочищенное) в виде твердого вещества коричневого цвета, и полученное неочищенное соединение применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS: m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$ при 3.87 RT (54.44% чистота).

2,2,2-Трифтор-1-(3-фтор-5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)этан-1-ол (**MJ**)



К перемешанному раствору соединения **MI** (800 мг, 1.85 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (749 мг, 2.96 ммоль) и ацетат калия (543 мг, 5.55 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 10 мин. Затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (135 мг, 0.18 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×10 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением соединения **MJ** (400 мг, 0.83 ммоль, 45%) в виде твердого вещества коричневого цвета и полученное неочищенное соединение применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(3-фтор-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (**100**)



К перемешанному раствору **Int-1** (180 мг, 0.41 ммоль) в $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 15 мл) в атмосфере аргона добавили соединение **MJ** (200 мг, 0.41 ммоль), карбонат натрия (130 мг, 1.23 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (30 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре.

Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Развитие реакции контролировали по-

средством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением 100 (30 мг, 0.04 ммоль, 10%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

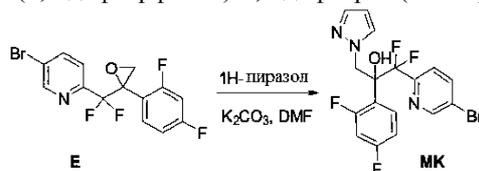
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.76 (s, 1H), 8.74-8.70 (d, 1H), 7.93 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.04 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.68-6.59 (m, 3H), 5.64 (d, $J=14.2$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=14.2$ Гц, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 8H), 2.67-2.63 (m, 1H);

MS (ESI): m/z 706.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 95.14%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +113.68 ($c=0.1\%$ в CH_2Cl_2).

Пример 101.

4-(4-(4-(6-(2-(2,4-Дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (101).

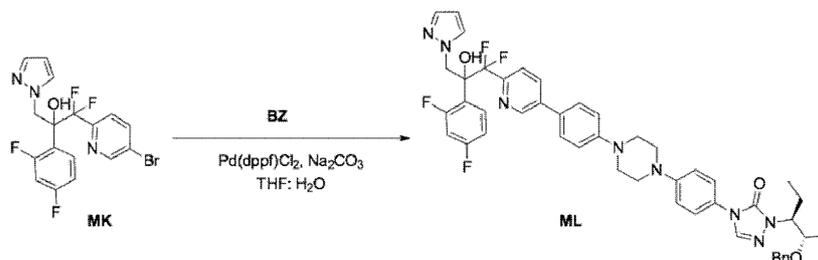
1-(5-Бромпиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (МК)



К перемешанному раствору соединения E (200 мг, 0.27 ммоль) в DMF (5 мл) добавили карбонат калия (76 мг, 0.55 ммоль) и 1H-пиразол (28 мг, 0.41 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$) с получением соединения МК (170 мг, 0.40 ммоль, 72%) в виде бесцветного сиропа.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.61 (s, 1H), 7.88 (dd, $J=8.5, 2.2$ Гц, 1H), 7.44 (dd, $J=8.4, 0.6$ Гц, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.75-6.58 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.07 (t, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.30 (d, $J=14.0$ Гц, 1H), 4.75 (d, $J=14.0$ Гц, 1H).

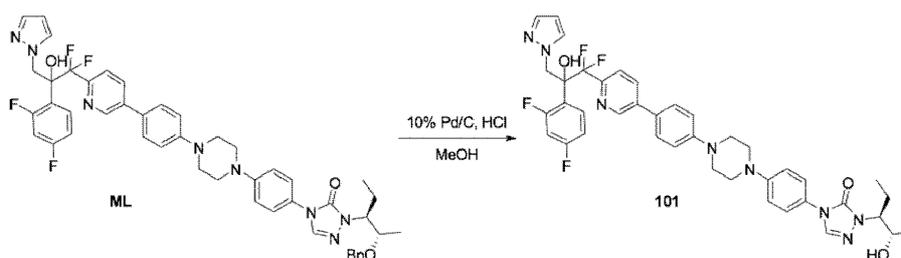
2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (ML)



К перемешанному раствору соединения МК (170 мг, 0.40 ммоль) в $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 5 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BZ (296 мг, 0.47 ммоль) и карбонат натрия (126 мг, 1.18 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (29 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 5 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения ML (230 мг, 0.21 ммоль, 69%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 8.87 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (dd, $J=8.4, 2.0$ Гц, 1H), 7.69 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.27-7.04 (m, 10H), 6.89 (s, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.68 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 6.08-6.06 (m, 1H), 5.37 (d, $J=15.1$ Гц, 1H), 4.71 (d, $J=15.1$ Гц, 1H), 4.53 (d, $J=11.6$ Гц, 1H), 4.27 (d, $J=11.6$ Гц, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 8H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.23 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 0.79 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-Дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (101)



К перемешанному раствору соединения ML (230 мг, 0.27 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (100 мг) и концентрированную HCl (0.1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере водорода. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь отфильтровали, фильтрат разбавили водой (10 мл), нейтрализовали раствором бикарбоната натрия (10 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством препаративной ВЭЖХ с получением 101 (50 мг, 0.24 ммоль, 6%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

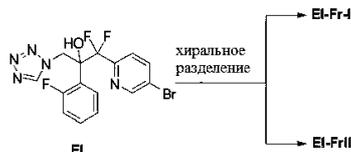
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.87 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.69 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, J=9.3 Гц, 2H), 7.47 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.36-7.25 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.06 (t, J=2.0 Гц, 1H), 5.37 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.71 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.66 (d, J=4.6 Гц, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 8H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.12 (d, J=5.8 Гц, 3H), 0.75 (t, J=7.2 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 757.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.2%; оптическое вращение [α]_D²⁰: -12.1 (c=0.1% в MeOH).

Примеры 102(+) и 102(-).

(+) и (-)-4-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (102(-) и 102(+)).

Подробное описание хиральной препаративной ВЭЖХ для EI-Fr-I и EI-Fr-II:



EI (3.5 г, 8.47 ммоль) разделили посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с нормальной фазой (Chiralpak IA®, 250×20 мм, 5μ; применяя 0.1% DEA MeOH: (B) CH₂Cl₂:MeOH (10:90) (70:30) в качестве подвижной фазы; скорость потока: 20 мл/мин) с получением EI-Fr-I (1.2 г) и EI-Fr-II (1.2 г).

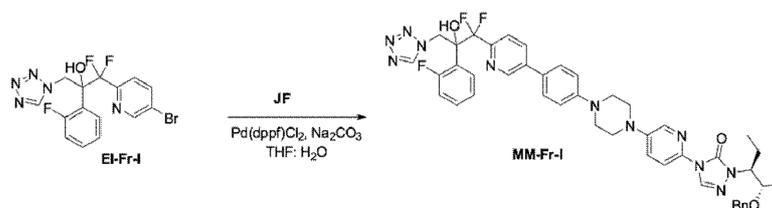
EI-Fr-I: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.91 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.32-7.16 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.65 (d, J=14.3 Гц, 1H), 5.17 (d, J=14.4 Гц, 1H);

LC-MS: 413.9 [M+H]⁺ при 2.82 RT (98.10% чистота); ВЭЖХ: 99.72%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 100%, R_t=6.52 мин (CHIRALPAK-IC®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (80:20) (70:30); скорость потока: 1.0 мл/мин); оптическое вращение [α]_D²⁰: -94.7 (C=0.1% в CH₂Cl₂).

EI-Fr-II: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.91 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.32-7.16 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.65 (d, J=14.3 Гц, 1H), 5.17 (d, J=14.4 Гц, 1H);

LC-MS: 411.9 [M-H]⁻ при 2.81 RT (98.58% чистота); ВЭЖХ: 98.36%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 99.86%, R_t=7.54 мин (CHIRALPAK-IC®, 250 x 4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (80:20) (70:30); скорость потока: 1.0 мл/мин); оптическое вращение [α]_D²⁰: +93.5 (C=0.1% в CH₂Cl₂).

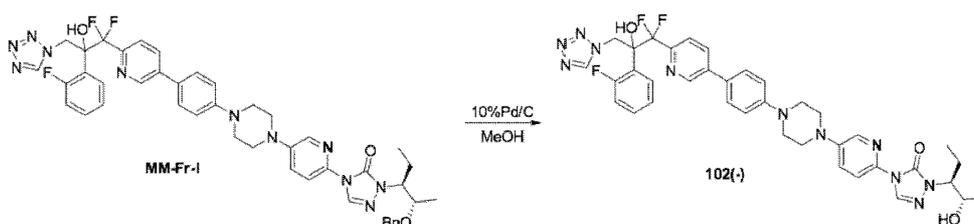
2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (MM-Fr-I)



К перемешанному раствору соединения EI-Fr-I (125 мг, 0.30 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение JF (188 мг, 0.30 ммоль) и карбонат натрия (96 мг, 0.9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 1% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения MM-Fr-I (120 мг, 0.14 ммоль, 48%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (d, J=2.9 Гц, 1H), 8.16 (dd, J=2.2, 8.3 Гц, 1H), 7.98 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.74-7.65 (m, 3H), 7.46 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.37-7.26 (1H, 2H), 7.22-7.08 (m, 9H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.71 (d, J=14.5 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.53 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.26 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.79-3.62 (m, 1H), 3.43 (br s, 8H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 3H), 0.78 (t, J=7.3 Гц, 3H).

4-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (102(-))

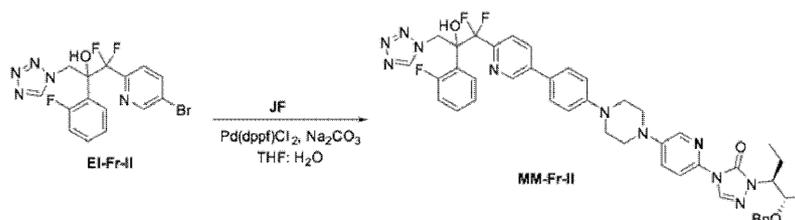


К перемешанному раствору соединения MM-Fr-I (120 мг, 0.14 ммоль) в MeOH (25 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (60 мг) и HCl (каталитическое количество) при комнатной температуре и перемешивали в течение 3-4 ч в атмосфере водорода (50 пси). Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали через целит, фильтрат промыли 5%-ым раствором карбоната натрия (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством препаративной TLC с получением 102(-) (45 мг, 0.06 ммоль, 42%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.15 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 8.02 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.67 (dd, J=9.2, 3.0 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.21-7.08 (m, 4H), 7.06-6.97 (m, 1H), 5.71 (d, J=14.5 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.69 (d, J=4.7 Гц, 1H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.43-3.41 (m, 8H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.13 (d, J=5.6 Гц, 3H), 0.75 (t, J=7.3 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 742.6 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 98.80%; оптическое вращение [α]_D²⁰: -118.6 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (MM-Fr-II)

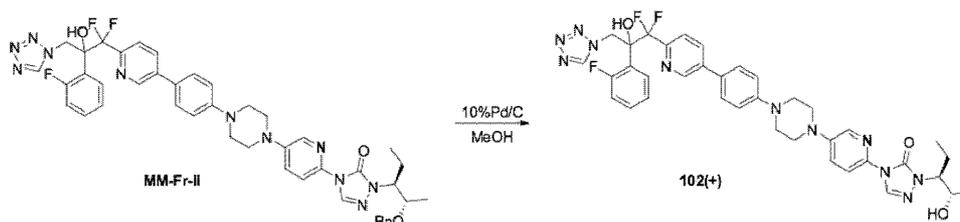


К перемешанному раствору соединения EI-Fr-II (125 мг, 0.30 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение JF (188 мг, 0.30 ммоль) и карбонат натрия (96 мг, 0.9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (22 мг,

0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 8 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 1% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения MM-Fr-II (100 мг, 0.12 ммоль, 40%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (d, J=2.9 Гц, 1H), 8.15 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.98 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.74-7.65 (m, 3H), 7.46 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.23-7.10 (m, 9H), 7.05-6.98 (m, 1H), 5.71 (d, J=14.5 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.53 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.26 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.43 (br s, 8H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 3H), 0.78 (t, J=7.3 Гц, 3H).

4-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (102(+))



К перемешанному раствору соединения MM-Fr-II (100 мг, 0.12 ммоль) в MeOH (25 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (50 мг) и HCl (каталитическое количество) при комнатной температуре и перемешивали в течение 3-4 ч в атмосфере водорода (50 пси). Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили 8%-ым раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством препаративной TLC с получением 102(+)) (45 мг, 0.06 ммоль, 42%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

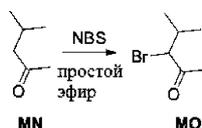
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (d, J=2.9 Гц, 1H), 8.15 (dd, J=8.2, 2.3 Гц, 1H), 8.02 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.67 (dd, J=9.2, 3.1 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.21-7.08 (m, 4H), 7.06-6.97 (m, 1H), 5.71 (d, J=14.5 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.69 (d, J=4.9 Гц, 1H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.43-3.41 (m, 8H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.13 (d, J=5.8 Гц, 3H), 0.75 (t, J=7.3 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 742.6 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.69%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +125.3 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

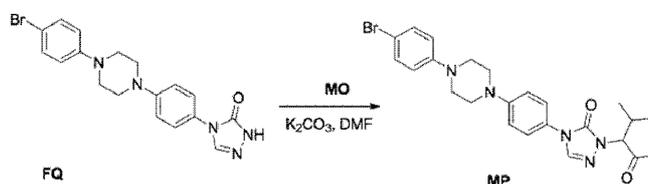
Пример 103.

4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-гидрокси-4-метилпентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (103).

3-Бромпентан-2-он (MO)

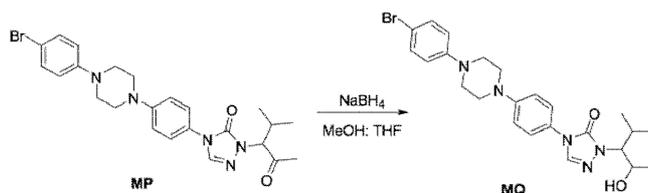


К перемешанному раствору 3-бром-4-метилпентан-2-она (MN; 150 мг, 0.34 ммоль) в простом эфире (20 мл) в атмосфере аргона добавили N-бромсукцинимид (1.06 г, 6 ммоль) под лампой 200 Вт и перемешивали в течение 30 мин. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью простого эфира (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения MO (500 мг, неочищенное) в виде сиропа желтого цвета которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.



К перемешанному раствору соединения FQ (500 мг, 1.25 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (517 мг, 3.75 ммоль) и соединение MO (517 мг, 3.75 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения MP (250 мг, 0.50 ммоль, 40%) в виде твердого вещества коричневого цвета, и полученное неочищенное соединение применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS: m/z 498.1 [M+H]⁺ при 3.76 RT (94.60% чистота).

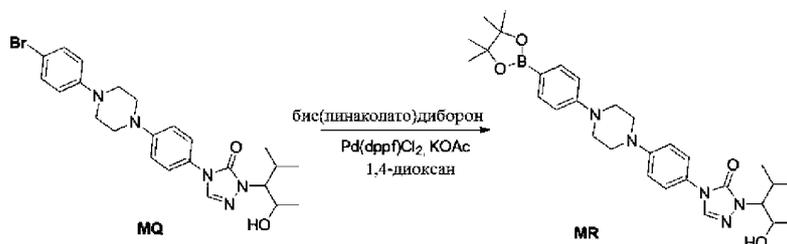
4-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-гидрокси-4-метилпентан-3-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (MQ)



К перемешанному раствору соединения MP (250 мг, 0.50 ммоль) в MeOH:THF (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили боргидрид натрия (38 мг, 1.00 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили ледяной водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промыли водой (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения MQ (200 мг, 0.40 ммоль, 80%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.33 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.38 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.11 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.97 (d, J=9.2 Гц, 2H), 4.42 (d, J=6.1 Гц, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.67 (t, J=6.7 Гц, 1H), 3.31 (s, 8H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.09 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.93 (d, J=6.7 Гц, 3H), 0.83 (d, J=6.7 Гц, 3H).

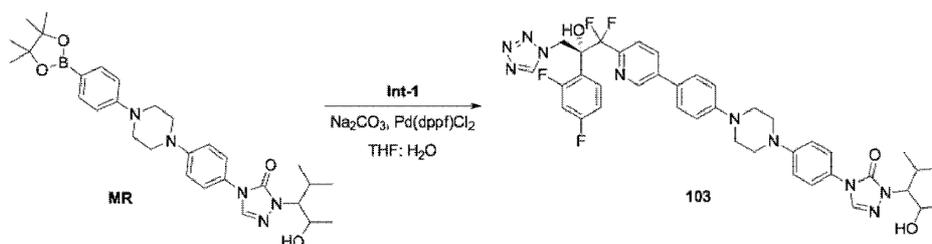
2-(2-Гидрокси-4-метилпентан-3-ил)-4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (MR)



К перемешанному раствору соединения MQ (200 мг, 0.40 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (162 мг, 0.64 ммоль) и KOAc (117 мг, 1.20 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (29 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения MR (200 мг, 0.36 ммоль, 91%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.33 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 4H), 7.11 (d, J=9.3 Гц, 2H), 6.98 (d, J=8.7 Гц, 2H), 4.42 (d, J=6.4 Гц, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.67 (t, J=6.7 Гц, 1H), 3.39-3.33 (m, 8H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.07 (s, 12H), 0.95-0.80 (m, 9H).

4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-гидрокси-4-метилпентан-3-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (103)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение MR (189 мг, 0.34 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 103 (70 мг, 0.09 ммоль, 26%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

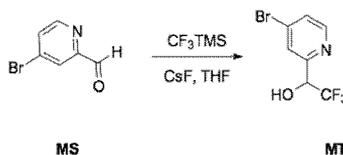
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.23-7.10 (m, 5H), 6.91 (t, J=7.4 Гц, 1H), 5.67 (d, J=14.8 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.8 Гц, 1H), 4.43 (d, J=6.0 Гц, 1H), 4.13-4.01 (m, 1H), 3.67 (t, J=6.6 Гц, 1H), 3.47-3.33 (m, 8H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.09 (d, J=6.1 Гц, 3H), 0.93 (d, J=6.7 Гц, 3H), 0.83 (d, J=6.7 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 773.3 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 86.48%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +34.88 (c=0.1% в MeOH).

Пример 104.

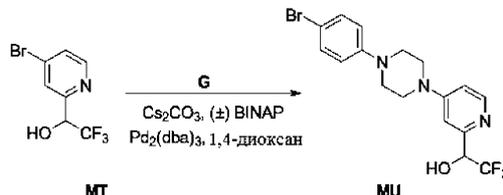
(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (104).

1-(4-Бромпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (MT)



К перемешанному раствору соединения MS (200 мг, 1.07 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере аргона добавили фторид цезия (82 мг, 0.53 ммоль) и CF₃TMS (318 г, 2.15 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили 2.0н. раствором HCl (20 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения MT (160 мг, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

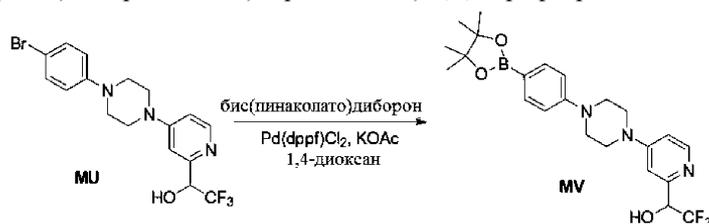
1-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (MU)



К перемешанному раствору соединения MT (200 мг, 0.78 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавили G (189 мг, 0.78 ммоль), карбонат цезия (767 мг, 2.35 ммоль), (±) BINAP (34 мг, 0.05 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd₂(dba)₃ (36 мг, 0.04 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Летучие соединения концентрировали при пониженном давлении с получением соединения MU (100 мг, неочищенное) в виде твердого вещества коричневого цвета и полученное неочищенное соединение применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

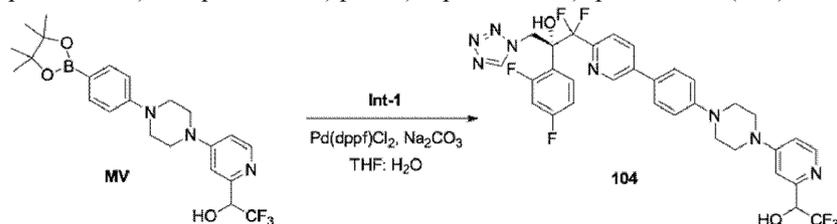
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.18 (d, J=6.0 Гц, 1H), 7.38 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.05 (d, J=2.3 Гц, 1H), 6.95 (d, J=9.2 Гц, 2H), 6.75 (d, J=6.6 Гц, 1H), 5.03-4.91 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 4H), 3.32-3.23 (1H, 4H).

1-(4-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (MV)



К перемешанному раствору соединения MU (670 мг, 1.61 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (656 мг, 2.60 ммоль) и ацетат калия (474 мг, 4.84 ммоль) при комнатной температуре и продули аргоном в течение 15 мин. Затем Pd(dppf)Cl₂ (118 мг, 0.16 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения MV (600 мг, неочищенное) в виде твердого вещества коричневого цвета, и полученное неочищенное соединение применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS: 464.1 [M+2H]⁺ при 3.49 RT (54.5% чистота).

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (104)



К перемешанному раствору соединения MV (300 мг, 0.64 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили Int-1 (278 мг, 0.64 ммоль), карбонат натрия (206 мг, 1.94 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (47 мг, 0.06 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% ацетон/гексан) с получением 104 (30 мг, 0.04 ммоль, 6%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

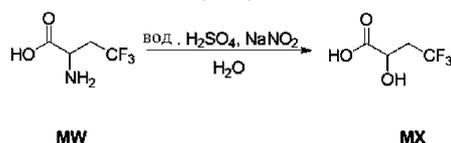
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.30 (d, J=6.9 Гц, 1H), 7.95 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.04 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.81-6.73 (m, 3H), 6.71-6.64 (m, 1H), 5.60 (d, J=14.2 Гц, 2H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.94-4.84 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 4H), 3.50-3.43 (m, 4H);

MS (ESI): m/z 689.6 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.69%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +43.52 (c=0.1% в MeOH).

Пример 105.

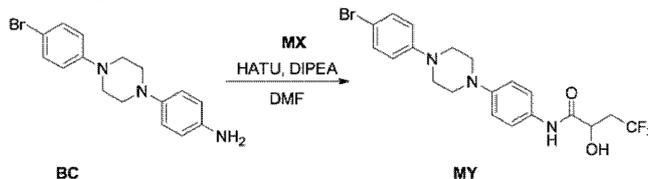
N-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-4,4,4-трифтор-2-гидроксибутанамид (105).

4,4,4-Трифтор-2-гидроксибутановая кислота (MX)



К перемешанному раствору соединения MW (2 г, 12.82 ммоль) в H₂O (10 мл) в атмосфере аргона добавили 1н. водный раствор серной кислоты (20 мл, 19.90 ммоль), и раствор нитрата натрия (2.2 г, 32.05 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили соляным раствором, перемешивали в течение 30 мин и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения MX (1.2 г, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета и полученное твердое вещество применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

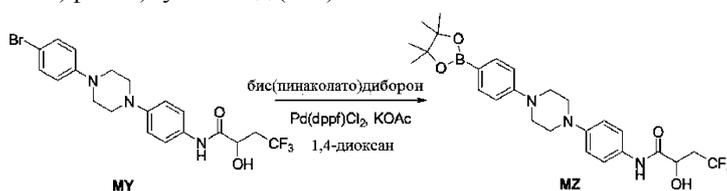
N-(4-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)фенил)-4,4,4-трифтор-2-гидроксипутанамид (MY)



К перемешанному раствору соединения BC (300 мг, 0.90 ммоль) в DMF (15 мл) в атмосфере аргона добавили HATU (515 мг, 1.35 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. Затем соединение MX (142 мг, 0.90 ммоль) и диизопропилэтиламин (0.5 мл, 2.70 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения MY (200 мг, 0.42 ммоль, 47%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.69 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.37 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.96 (dd, J=9.3, 2.9 Гц, 4H), 6.22 (d, J=6.4 Гц, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 8H), 2.82-2.67 (m, 2H).

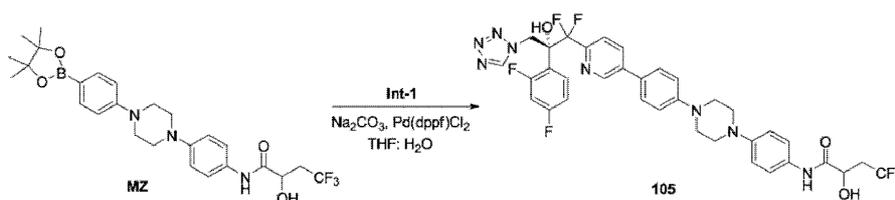
4,4,4-Трифтор-2-гидрокси-N-(4-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)бутанамид (MZ)



К перемешанному раствору соединения MY (200 мг, 0.42 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (172.3 мг, 0.67 ммоль) и ацетат калия (124.4 мг, 1.26 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (31 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения MZ (180 мг, 0.34 ммоль, 81%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.69 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 4H), 6.99-6.96 (m, 3H), 6.22 (d, J=6.4 Гц, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 4H), 3.23-3.20 (m, 4H), 1.27 (s, 12H).

N-(4-(4-(4-(6-(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-4,4,4-трифтор-2-гидроксипутанамид (105)



К перемешанному раствору Int-1 (125 мг, 0.28 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 15 мл) в атмосфере аргона добавили соединение MZ (180 мг, 0.35 ммоль), карбонат натрия (92 мг, 0.86 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (21 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением 105 (50 мг, 0.06 ммоль, 23%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

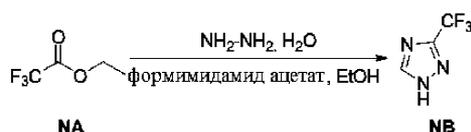
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.70 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.16 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.57 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.14 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.98 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.22 (d, J=6.5 Гц, 1H), 5.67 (d, J=14.7 Гц, 1H), 5.11 (br d, J=14.7 Гц, 1H), 4.38-4.24 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 4H), 3.29-3.23 (m, 4H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 1H);

MS (ESI): m/z 745.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 92.49%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +23.0 (c=0.1% в DMF).

Пример 106(+).

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (106(+)).

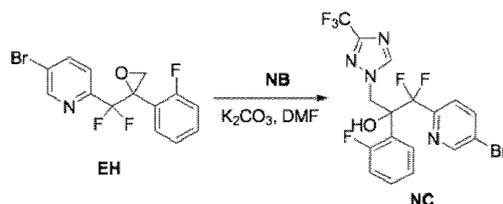
3-(Трифторметил)-1H-1,2,4-триазол (NB)



К перемешанному раствору гидрата гидразина (3.52 г, 70.42 ммоль) в EtOH (15 мл) в атмосфере аргона этил 2,2,2-трифторацетат (NA; 5 г, 35.21 ммоль) в EtOH (10 мл) добавили по каплям в течение 15 мин при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Летучие соединения концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток растворили в EtOH (25 мл) в атмосфере аргона добавили формимидамид ацетат (3.66 г, 35.21 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Летучие соединения концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили водой (50 мл), подщелочили насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения NB (1 г, 7.29 ммоль, 20%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 12.60 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H).

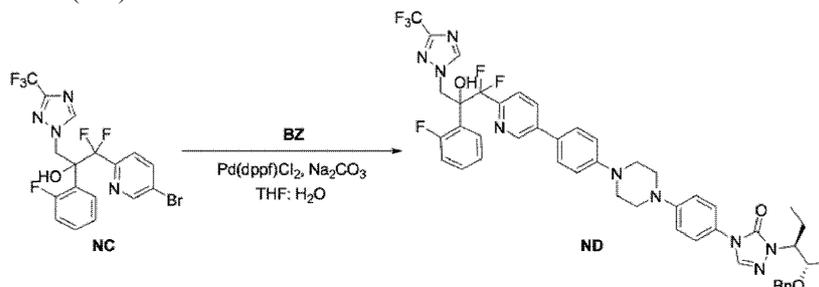
1-(5-Бромпиридин-2-ил)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол (NC)



К перемешанному раствору соединения EH (1 г, 2.91 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (602 мг, 4.36 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 15 мин. Затем соединение NB (800 мг, 5.82 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения NC (700 мг, 1.45 ммоль, 50%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.90 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.41 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 6.88 (t, J=8.4 Гц, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.24-5.12 (m, 2H).

2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (ND)

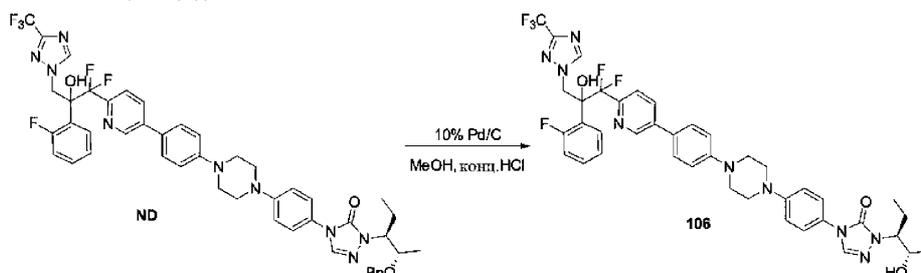


К перемешанному раствору соединения NC (200 мг, 0.41 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BZ (285 мг, 0.45 ммоль) и карбонат натрия (132 мг, 1.24 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (31 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над без-

водным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc /гексан) с получением соединения ND (250 мг, 0.27 ммоль, 63%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.90 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (dd, $J=8.3, 2.2$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.46 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.19-7.07 (m, 8H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.45 (d, $J=14.6$ Гц, 1H), 5.01 (d, $J=14.6$ Гц, 1H), 4.53 (d, $J=11.9$ Гц, 1H), 4.27 (d, $J=11.9$ Гц, 1H), 4.08-3.85 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 8H), 1.82-1.66 (m, 2H), 1.23 (d, $J=6.1$ Гц, 3H), 0.79 (t, $J=7.3$ Гц, 3H).

4-(4-(4-(4-(6-(1,1-Дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (106(+))



К перемешанному раствору соединения ND (250 мг, 0.27 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (125 мг) и конц. HCl (0.1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч в атмосфере водорода. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали 10%-ым раствором карбонат натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением 106 (160 мг) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

Детали хиральной препаративной ВЭЖХ для 106 (160 мг) разделили посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с нормальной фазой (Chiralpak IA®, 250×20 мм, 5μ ; применяя (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (50:50) (A:B=35:65) в качестве подвижной фазы; скорость потока: 20 мл/мин) с получением 106(+) (40 мг) и 106(-) (40 мг).

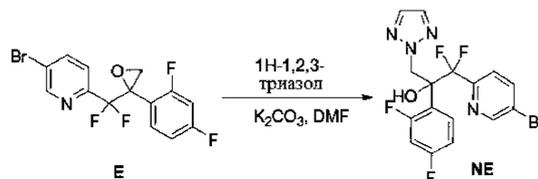
106(+): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.90 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (dd, $J=8.5, 1.8$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.53 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.46 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.20-7.00 (m, 7H), 5.45 (d, $J=14.3$ Гц, 1H), 5.01 (br d, $J=14.3$ Гц, 1H), 4.66 (d, $J=4.7$ Гц, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.45-3.34 (m, 8H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.12 (d, $J=5.6$ Гц, 3H), 0.75 (t, $J=7.2$ Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 808.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 99.28%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 99.98%, $R_t=14.16$ мин (CHIRALPAK-IA®, y 250 μ 4.6 мм, 5μ ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (50:50) (35:65); скорость потока: 1.0 мл/мин); оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +45.6 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Пример 107.

4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-Дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (107).

1-(5-Бромпиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропан-2-ол (NE)

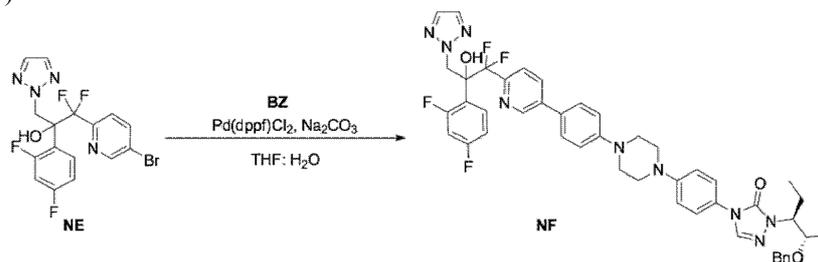


К перемешанному раствору соединения E (600 мг, 1.65 ммоль) в DMF (10 мл) добавили карбонат калия (457 мг, 3.31 ммоль) и 1H-1,2,3-триазол (171 мг, 2.48 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc /гексан) с получением соединения NE (200 мг, 0.46 ммоль, 28%) в виде сиропа желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.64 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.91 (dd, $J=8.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.46-7.38 (m, 4H),

6.83-6.67 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.75 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.13 (d, J=14.2 Гц, 1H).

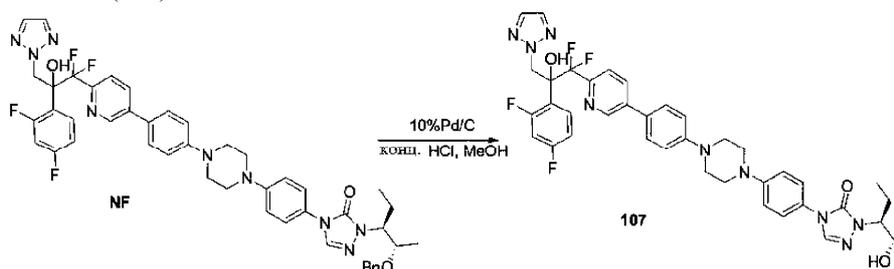
2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (NF)



К перемешанному раствору соединения NE (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 5 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BZ (217 мг, 0.34 ммоль) и карбонат натрия (111 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (26 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 5 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения NF (150 мг, 0.17 ммоль, 51%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.78 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.93 (dd, J=8.1, 1.7 Гц, 1H), 7.64-7.50 (m, 5H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 5H), 7.09 (d, J=9.3 Гц, 2H), 7.05 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.72 (d, J=14.5 Гц, 1H), 5.17 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.65 (d, J=11.6 Гц, 1H), 4.43 (d, J=11.6 Гц, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 8H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.90 (t, J=7.2 Гц, 3H).

4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-Дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (107)



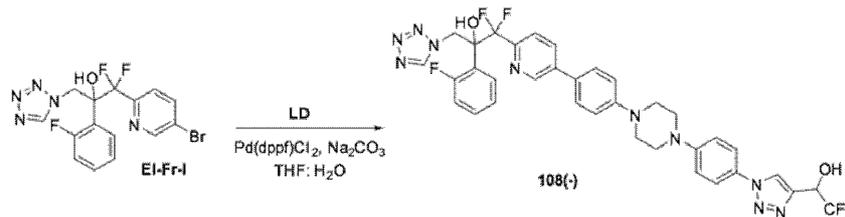
К перемешанному раствору соединения NF (150 мг, 0.17 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (80 мг) и конц. HCl (0.1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере водорода. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали раствором карбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×10 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 107 (55 мг, 0.07 ммоль, 41%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.84 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 d, J=8.1 Гц, 1H), 7.68 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 5.62 (d, J=13.9 Гц, 1H), 5.07 (d, J=13.9 Гц, 1H), 4.64 (d, J=4.6 Гц, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 8H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.11 (d, J=5.8 Гц, 3H), 0.73 (t, J=7.5 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 758.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.10%; оптическое вращение [α]_D²⁰: -6.24 (c=0.1% в MeOH).

Пример 108(-).

(-)-1,1-Дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (108(-))



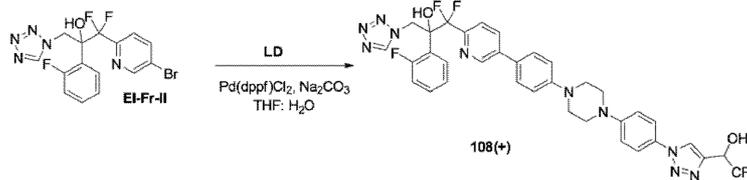
К перемешанному раствору EI-Fr-I (150 мг, 0.36 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение LD (191 мг, 0.36 ммоль), карбонат натрия (115 мг, 1.08 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (26.5 мг, 0.04 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением 108(-) (40 мг, 0.05 ммоль, 15%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.16 (dd, J=8.2, 2.1 Гц, 1H), 7.79 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.71 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.45 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.37-7.24 (m, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.18-7.10 (m, 4H), 7.06 (d, J=6.3 Гц, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.71 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.40-5.33 (m, 1H), 5.11 (d, J=14.6 Гц, 1H), 3.43 (s, 8H);

MS (ESI): m/z 737.6 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 96.49%; оптическое вращение [α]_D²⁰: -29.04 (c=0.1% в MeOH).

Пример 108(+).

(+)-1,1-Дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (108(+))



К перемешанному раствору EI-Fr-II (150 мг, 0.36 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение LD (191 мг, 0.36 ммоль), карбонат натрия (115 мг, 1.08 ммоль) и продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (26.5 мг, 0.04 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением 108(+)) (40 мг, 0.05 ммоль, 15%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

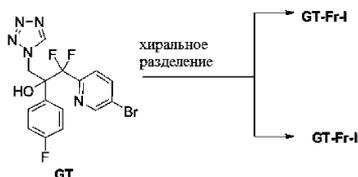
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.16 (dd, J=8.2, 2.1 Гц, 1H), 7.79 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.71 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.45 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.37-7.24 (m, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.18-7.10 (m, 4H), 7.06 (d, J=6.3 Гц, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.71 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.40-5.33 (m, 1H), 5.11 (d, J=14.6 Гц, 1H), 3.43 (s, 8H);

MS (ESI): m/z 737.6 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 93.24%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +28.12 (c=0.1% в MeOH).

Примеры 109(-) и 109(+).

(+) и (-)-4-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (109(-) и 109(+)).

Хиральная препаративная ВЭЖХ для GT-Fr-I и GT-Fr-II



GT (1.5 г, 3.63 ммоль) разделили посредством препаративной высокоэффективной жидкостной

хроматографии с нормальной фазой (CHIRALPAK-IC®, 250×20 мм, 5μ; применяя (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (80:20) (A: B=70:30) в качестве подвижной фазы; скорость потока: 20 мл/мин) с получением GT-Fr-I (500 мг) и GT-Fr-II (500 мг).

GT-Fr-I: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.90 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.41 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 6.88 (t, J=8.4 Гц, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.24-5.12 (m, 2H);

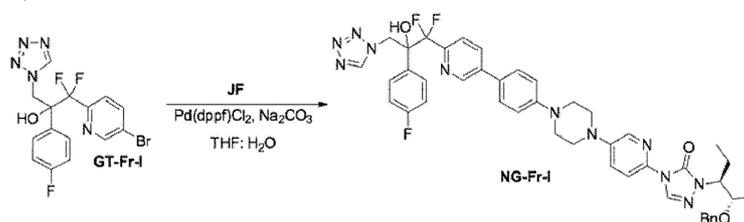
LC-MS: 414 [M+H]⁺ при 2.82 RT (99.7% чистота);

ВЭЖХ: 99.59%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 100%, R_t=10.53 мин (CHIRALPAK-IC®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (80:20) (A: B=70:30); скорость потока: 1.00 мл/мин); оптическое вращение [α]_D²⁰: -46.2 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

GT-Fr-II: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.90 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.41 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 6.88 (t, J=8.4 Гц, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.24-5.12 (m, 2H);

LC-MS: 413.9 [M+H]⁺ при 2.82 RT (99.23% чистота); ВЭЖХ: 99.91%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 100%, R_t=14.13 мин (CHIRALPAK-IC®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (80:20) (A: B=70:30); скорость потока: 1.00 мл/мин); оптическое вращение [α]_D²⁰: +49.2 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

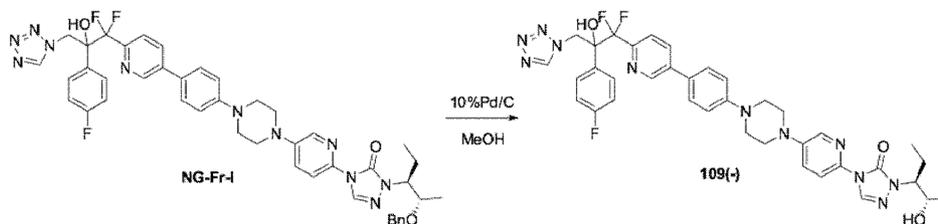
2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (NG-Fr-I)



К перемешанному раствору соединения GT-Fr-I (125 мг, 0.30 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение JF (188 мг, 0.30 ммоль) и карбонат натрия (96 мг, 0.9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 60% EtOAc/гексан) с получением соединения NG-Fr-I (125 мг, 0.15 ммоль, 50%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.92 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (d, J=2.9 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.67 (dd, J=9.3, 2.9 Гц, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.20-7.12 (1H, 6H), 7.08 (t, J=9.0 Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.61 (d, J=14.5 Гц, 1H), 5.17 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.53 (d, J=12.2 Гц, 1H), 4.26 (d, J=12.2 Гц, 1H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.43 (s, 8H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 3H), 0.88-0.76 (m, 3H).

(-)-4-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-((2S,3S)-2-гидрокси-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (109(-))



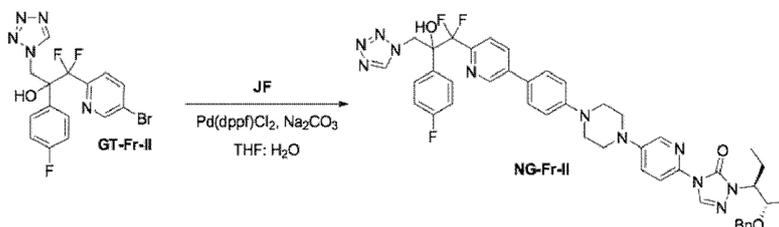
К перемешанному раствору соединения NG-Fr-I (125 мг, 0.15 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (75 мг) и концентрированную HCl (каталитическое количество) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч в атмосфере водорода (50 пси). Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество промыли н-пентаном (2×5 мл) с получением 109(-) (60 мг, 0.08 ммоль, 54%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.77 (s, 1H), 8.67 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.9 Гц, 1H), 8.11 (d, J=2.8 Гц, 1H), 7.89 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.48 (d, J=8.9 Гц, 2H),

7.43-7.38 (m, 3H), 7.04 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.88 (t, J=8.7 Гц, 2H), 5.29-5.11 (m, 2H), 4.12-3.90 (m, 2H), 3.47-3.34 (m, 8H), 2.91 (d, J=8.8 Гц, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.1 Гц, 3H), 0.93 (t, J=7.4 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 742.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.09%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: -100.6 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

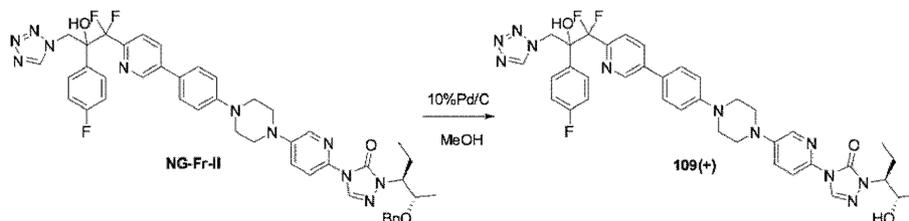
2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (NG-Fr-II)



К перемешанному раствору соединения GT-Fr-II (125 мг, 0.30 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение JF (188 мг, 0.30 ммоль) и карбонат натрия (96 мг, 0.9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 60% EtOAc/гексан) с получением соединения NG-Fr-II (125 мг, 0.15 ммоль, 50%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (d, J=2.9 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=8.1, 2.3, Гц, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.68 (dd, J=9.3, 2.9 Гц, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.20-7.12 (m, 7H), 7.08 (t, J=9.0 Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.61 (d, J=14.5 Гц, 1H), 5.17 (d, J=14.5 Гц, 1H), 4.53 (d, J=12.2 Гц, 1H), 4.26 (d, J=12.2 Гц, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 8H), 1.86-1.63 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 3H), 0.90-0.57 (m, 3H).

(+)-4-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-((2S,3S)-2-гидрокси-пентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (109(+))



К перемешанному раствору соединения NG-Fr-II (125 мг, 0.15 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (75 мг) и концентрированную HCl (каталитическое количество) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч в атмосфере водорода (50 пси). Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество промыли н-пентаном (2×5 мл) с получением 109(+) (55 мг, 0.07 ммоль, 50%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

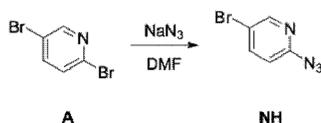
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.77 (s, 1H), 8.68 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.9 Гц, 1H), 8.11 (d, J=2.8 Гц, 1H), 7.90 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.49 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.05 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.88 (t, J=8.7 Гц, 2H), 5.30-5.10 (m, 2H), 4.15-3.85 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 4H), 3.43-3.37 (m, 4H), 2.92 (d, J=8.8 Гц, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.1 Гц, 3H), 0.93 (t, J=7.4 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 742.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 97.53%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{19}$: +94.7 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Примеры 110(-) и 110(+).

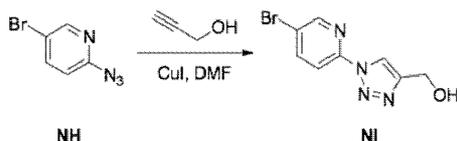
(+) и (-)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1,1-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (110(-) и 110(+)).

2-Азидо-5-бромпиридин (NH)



К перемешанному раствору 2,5-дибромпиридина (A; 25 г, 105.48 ммоль) в DMF (150 мл) в атмосфере аргона добавили азид натрия (102.8 г, 1528.2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при от 90°C до комнатной температуре в течение 48 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили холодной водой (100 мл), с получением твердое вещество. Твердое вещество отфильтровали, промыли водой (2×100 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения NH (6.5 г, неочищенное) в виде твердого вещества коричневого цвета. Вещество применяли в таком виде на следующей стадии.

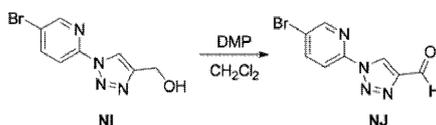
(1-(5-Бромпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол (NI)



К перемешанному раствору соединения NH (6.5 г, 32.66 ммоль) в DMF (100 мл) в атмосфере аргона добавили иодид меди (623 мг, 3.26 ммоль) и пропаргиловый спирт (2.26 мл, 39.19 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения NI (3.5 г, 13.8 ммоль, 43%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.75 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.35 (dd, J=8.7, 2.3 Гц, 1H), 8.08 (d, J=8.7 Гц, 1H), 5.33 (t, J=5.5 Гц, 1H), 4.62 ((d, J=5.8 Гц, 2H).

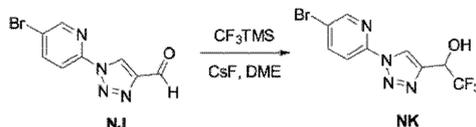
1-(5-Бромпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбальдегид (NJ)



К перемешанному раствору соединения NI (3.5 г, 13.83 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) в атмосфере аргона добавили периодинан Десса-Мартина (7.0 г, 16.6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×50 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения NJ (2.5 г, 9.96 ммоль, 72%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 10.13 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.83 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.43 (dd, J=8.7, 2.3 Гц, 1H), 8.16 (d, J=8.7 Гц, 1H).

1-(1-(5-Бромпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (NK)

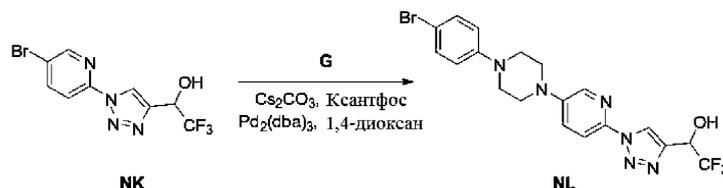


К перемешанному раствору соединения NJ (3.7 г, 14.74 ммоль) в 1,2-DME (70 мл) в атмосфере аргона добавили фторид цезия (1.12 г, 7.37 ммоль) и CF₃TMS (3.27 мл, 22.11 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 32 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью 0.1н. раствора HCl (50 мл) и перемешивали в течение 1 ч, разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения NK (3.25 г, 10.12 ммоль, 69%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.82 (s, 1H), 8.78 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.38 (dd, J=8.7, 2.4 Гц, 1H), 8.11

(d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.11 (d, $J=6.6$ Гц, 1H), 5.46 (t, $J=7.1$ Гц, 1H).

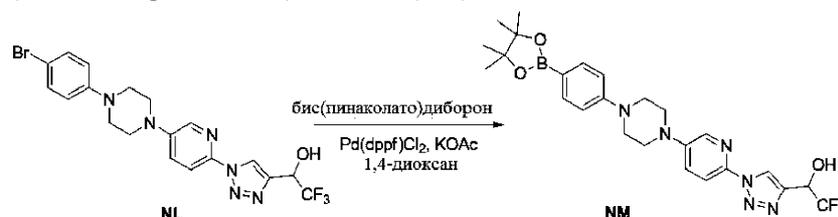
1-(1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (NL)



К перемешанному раствору соединения NK (3.15 г, 10 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) в атмосфере аргона добавили G (2.36 г, 9.81 ммоль), Cs_2CO_3 (9.6 г, 29.36 ммоль), Ксантфос (396.5 мг, 0.68 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (448 мг, 0.50 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровали, промыли с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюированной с помощью 30% EtOAc/гексан) с получением соединения NL (1.25 г, 2.59 ммоль, 26%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 8.67 (s, 1H), 8.31 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 7.93 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.69 (dd, $J=9.3, 2.9$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J=9.3$ Гц, 2H), 7.03 (d, $J=6.4$ Гц, 1H), 6.97 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 5.40 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 3.47-3.43 (m, 4H), 3.32-3.30 (m, 4H).

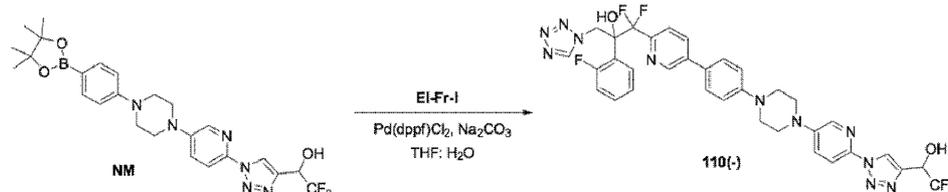
2,2,2-Трифтор-1-(1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-ол (NM)



К перемешанному раствору соединения NL (1.25 г, 2.59 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (1.05 мг, 4.15 ммоль), KOAc (761 мг, 7.77 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (189 мг, 0.26 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюированной с помощью 20% EtOAc/гексан) с получением соединения NM (800 мг, 1.50 ммоль, 58%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.69 (s, 1H), 8.32 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 7.95 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.70 (dd, $J=9.2, 2.9$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.05 (d, $J=6.7$ Гц, 1H), 6.99 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 5.48-5.26 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 8H), 1.27 (s, 12H).

(-)-1,1-дифтор-2-(2-(фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (110(-))



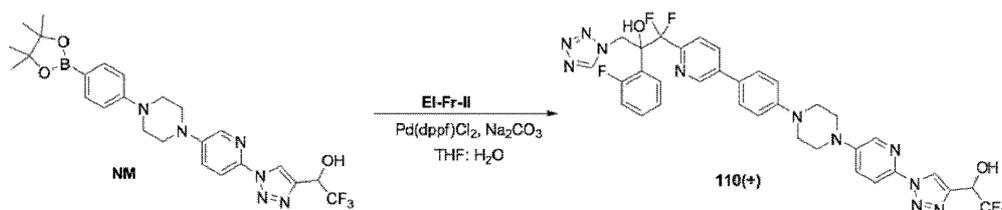
К перемешанному раствору EI-Fr-I (150 г, 0.36 ммоль) в $\text{THF:H}_2\text{O}$ (6:1, 15 мл) в атмосфере аргона добавили соединение NM (230 мг, 0.43 ммоль), карбонат натрия (115 мг, 1.08 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (26.5 мг, 0.36 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и

концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюированной с помощью 70% EtOAc/гексан) с получением 110(-) (75 мг, 0.10 ммоль, 28%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.92 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.34 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.16 (dd, $J=8.2, 2.2$ Гц, 1H), 7.96 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.74-7.70 (m, 3H), 7.46 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.16 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.05 (d, $J=6.7$ Гц, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.71 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.45-5.39 (m, 1H), 5.11 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 3.50-3.44 (m, 8H);

MS (ESI): m/z 738.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 97.6%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: -39.9 ($c=0.1\%$ в MeOH).

(+)-1,1-Дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (110(+))



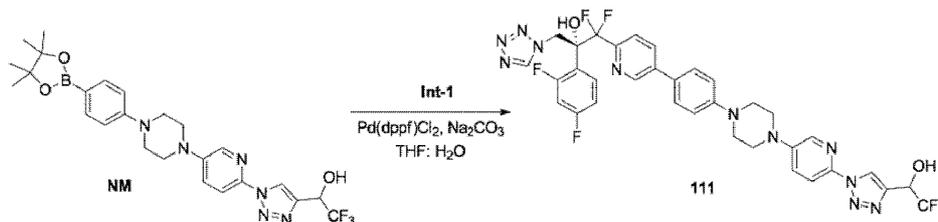
К перемешанному раствору EI-Fr-II (150 г, 0.36 ммоль) в THF:H₂O (6:1, 15 мл) в атмосфере аргона добавили соединение NM (230 мг, 0.43 ммоль), карбонат натрия (115 мг, 1.08 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (26.5 мг, 0.36 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюированной с помощью 70% EtOAc/гексан) с получением 110(+) (75 мг, 0.10 ммоль, 28%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.92 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.34 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.16 (dd, $J=8.2, 2.2$ Гц, 1H), 7.96 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.74-7.70 (m, 3H), 7.46 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.16 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.05 (d, $J=6.7$ Гц, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.71 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.45-5.39 (m, 1H), 5.11 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 3.50-3.44 (m, 8H);

MS (ESI): m/z 738.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 96.03%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +48.24 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Пример 111.

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (111)



К перемешанному раствору Int-1 (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 15 мл) в атмосфере аргона добавили соединение NM (220 мг, 0.41 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (25.4 мг, 0.03 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (10 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюированной с помощью 70% EtOAc/гексан) с получением 111 (75 мг, 0.09 ммоль, 29%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.18 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.95 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.49 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.05 (d, $J=6.7$ Гц, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.69 (d, $J=14.6$ Гц, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 5.13 (d, $J=14.6$ Гц, 1H), 3.51-3.41 (m, 8H);

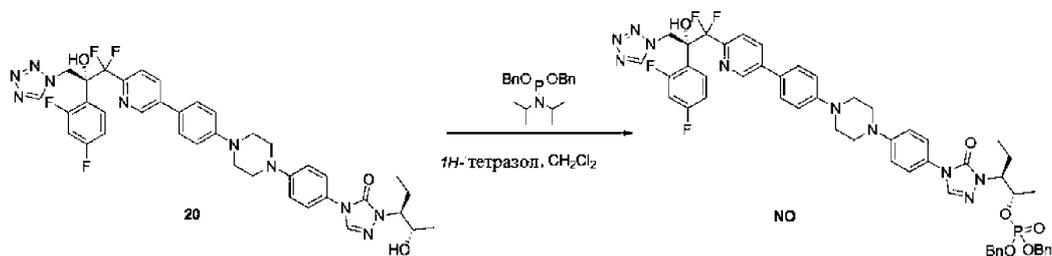
MS (ESI): m/z 756.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 96%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{19.98}$: +46.6 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Пример 112.

(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-

ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (112).

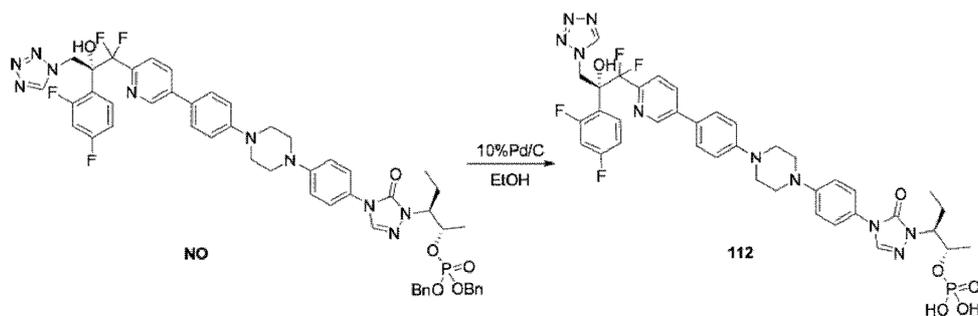
Дибензил ((2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил)фосфат (NO)



К перемешанному раствору 20 (700 мг, 0.92 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) в атмосфере аргона добавили 1Н-тетразол (323 мг, 4.61 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем дибензилдиизопрропилфосфорамидит (1.2 мл, 3.68 ммоль) добавили к реакционной смеси при $(-5)\text{-}0^\circ\text{C}$. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью раствора ТВ НР (1.0 мл) при $(-5)\text{-}0^\circ\text{C}$, перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавили насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очистили посредством колоночной хроматографии, с последующей ВЭЖХ с получением соединения NO (250 мг, 0.245 ммоль, 26%) в виде бесцветного полутвердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9.02 (s, 1H), 8.81 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 8.07 (dd, $J=8.3, 2.3$ Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.54 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.39-7.20 (m, 12H), 7.16 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.07 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 5.78 (d, $J=14.6$ Гц, 1H), 5.19 (d, $J=14.6$ Гц, 1H), 5.04-4.87 (m, 5H), 4.79-4.68 (m, 1H), 4.22-4.02 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 8H), 1.97-1.75 (m, 2H), 1.44 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.22 (d, $J=6.87$ Гц, 1H), 0.87 (t, $J=7.3$ Гц, 3H).

(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (112)



К перемешанному раствору соединения NO (250 мг, 0.245 ммоль) в EtOH (50 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (150 мг) при комнатной температуре и перемешивали в течение 4 ч в атмосфере водорода (давление баллона). Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток промыли н-пентаном с получением 112 (140 мг, 0.167 ммоль, 68%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.88 (brs, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=8.3, 2.1$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.34-7.09 (m, 7H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.67 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 4.52-4.37 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.46-3.29 (m, 8H), 1.89-1.71 (m, 2H), 1.25 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 0.77 (t, $J=7.3$ Гц, 3H);

^{31}P ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ -1.79 (s);

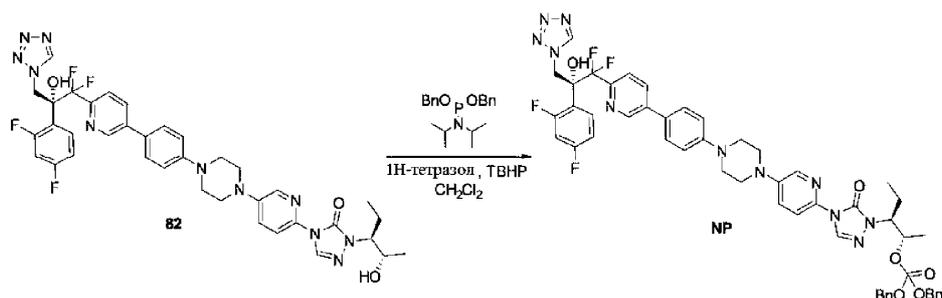
MS (ESI): m/z 839.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 97.09%; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{19}$: +12.32 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Пример 113.

(2S,3S)-3-(4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (113).

Дибензил ((2S,3S)-3-(4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-

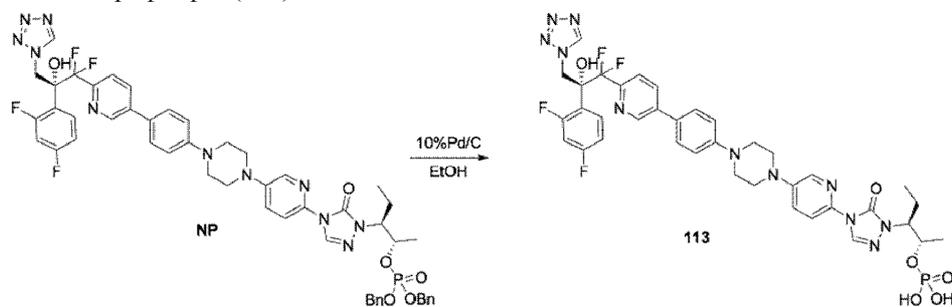
ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил)фосфат (NP)



К перемешанному раствору соединения 82 (350 мг, 0.46 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) в атмосфере аргона добавили 1Н-тетразол (161 мг, 2.30 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем дибензилдиизопрпилфосфорамидит (0.6 мл, 1.84 ммоль) добавили к реакционной смеси при 0°C . Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью раствора ТВНР (10 мл) при 0°C , перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавили насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством препаративной ВЭЖХ с получением соединения NP (330 мг, 0.32 ммоль, 72%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.17 (dd, $J=8.3, 2.2$ Гц, 1H), 7.94 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.62 (dd, $J=9.2, 3.0$ Гц, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38-7.12 (m, 15H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.67 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 4.98-4.78 (m, 4H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 8H), 1.86-1.68 (m, 2H), 1.35 (d, $J=6.3$ Гц, 3H), 0.77 (t, $J=7.3$ Гц, 3H).

(2S,3S)-3-(4-(5-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (113)



К перемешанному раствору соединения NP (330 мг, 0.32 ммоль) в EtOH (30 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (170 мг) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 ч в атмосфере водорода (давление баллона). Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток промыли н-пентаном с получением 113 (200 мг, 0.23 ммоль, 73%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.88 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, $J=3.0$ Гц, 1H), 8.17 (dd, $J=8.3, 2.3$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.67 (dd, $J=9.3, 3.0$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.15 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.67 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.11-3.98 (m, 1H), 3.53-3.21 (m, 8H), 1.89-1.67 (m, 2H), 1.26 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 0.76 (t, $J=7.3$ Гц, 3H);

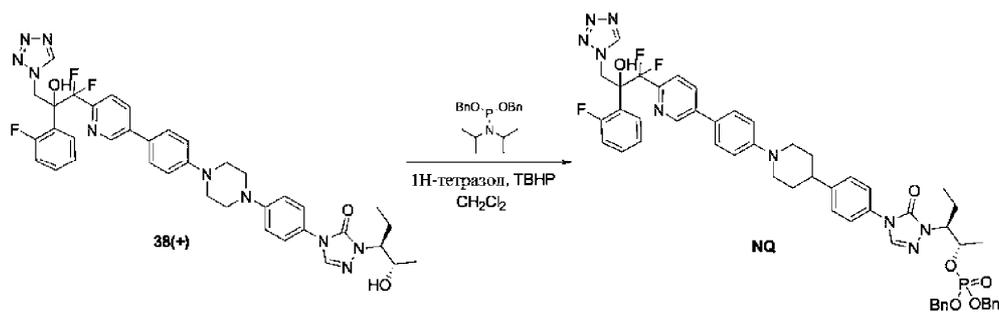
^{31}P ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ -1.81 (s);

MS (ESI): m/z 840.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 95.26%; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +14.64 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Пример 114.

(+)-(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,1-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (114).

Дибензил ((2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил)фосфат (NQ)

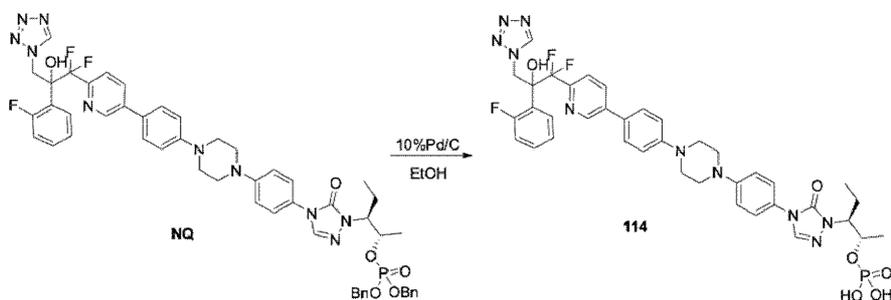


К перемешанному раствору соединения 38(+) (650 мг, 0.87 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) в атмосфере аргона добавили 1H-тетразол (472 мг, 6.75 ммоль) при 0°C .

Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем дибензилдиэтилоксифосфорамидит (1.2 мл, 3.48 ммоль) добавили к реакционной смеси при 0°C . Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью раствора ТВНР (1.0 мл) при 0°C , перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавили насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенное соединение. Неочищенное соединение (450 мг с 49%; ВЭЖХ чистота) очистили посредством колоночной хроматографии с последующей ВЭЖХ с получением NQ (215 мг, 0.21 ммоль, 24%) в виде твердого вещества бледно-зеленого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (dd, $J=8.3, 2.2$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.50-7.39 (m, 3H), 7.38-7.27 (m, 10H), 7.27-6.98 (m, 9H), 5.71 (d, $J=14.5$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=14.5$ Гц, 1H), 4.98-4.84 (m, 4H), 4.72-4.56 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 1H), 3.50-3.26 (m, 8H), 1.88-1.68 (m, 2H), 1.34 (d, $J=6.3$ Гц, 3H), 0.76 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

(+)-(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (114)



К перемешанному раствору соединения NQ (215 мг, 0.21 ммоль) в EtOH (20 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (50 мг) при комнатной температуре и перемешивали в течение 4 ч в атмосфере водорода (давление баллона). Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток промыли н-пентаном с получением 114 (150 мг, 0.18 ммоль, 87%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9.02 (s, 1H), 8.80 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.62 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.46 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.38-7.26 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.08-6.95 (m, 2H), 5.80 (d, $J=14.6$ Гц, 1H), 5.21 (d, $J=14.6$ Гц, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 8H), 2.06-1.89 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.41 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.32 (d, $J=6.5$ Гц, 2H), 1.18 (t, $J=7.0$ Гц, 2H), 0.88 (t, $J=7.3$ Гц, 3H);

^{31}P ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ -0.83 (s);

MS (ESI): m/z 821.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 97.7%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{19}$: +16.40 ($c=0.1\%$ в MeOH).

Пример 115.

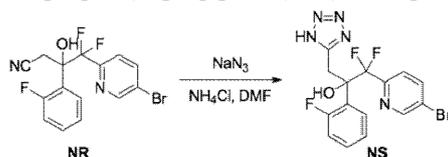
4-(4-(4-(4-(6-(1,1-Дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-5-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (115).

4-(5-Бромпиридин-2-ил)-4, 4-дифтор-3-(2-фторфенил)-3-гидроксибутаннитрил (NR)



К перемешанному раствору активированного цинка (1.37 г, 21.21 ммоль) в THF (35 мл) в атмосфере аргона добавили соединение EG (3.5 г, 10.60 ммоль) и 2-бромацетонитрил (1.52 г, 12.72 ммоль) при 70°C. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 6 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения NR (600 мг, неочищенное) в виде жидкости бледно-коричневого цвета, и полученное неочищенное соединение применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

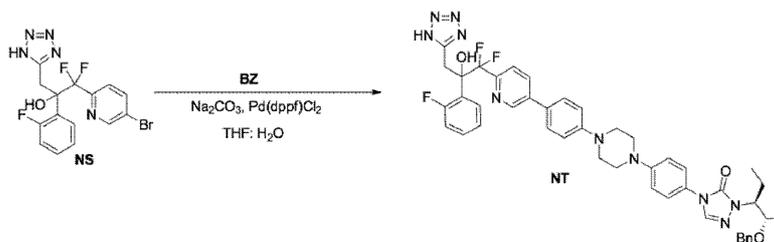
1-(5-Бромпиридин-2-ил)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ол (NS)



К перемешанному раствору соединения NR (670 мг, 1.80 ммоль) в DMF (5 мл) в атмосфере аргона добавили азид натрия (352 мг, 5.41 ммоль) и хлорид аммония (287 мг, 5.41 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч под микроволновым излучением. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью 6.0н. раствора HCl (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промыли 2.0н. раствором HCl (5×20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения NS (200 мг, 0.48 ммоль, 27%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 15.72 (brs, 1H), 8.73 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.19 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.43 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.35 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.31-7.21 (m, 1H), 7.09-6.96 (m, 2H), 6.88 (brs, 1H), 4.23 (d, J=15.1 Гц, 1H), 3.55 (d, J=15.1 Гц, 1H).

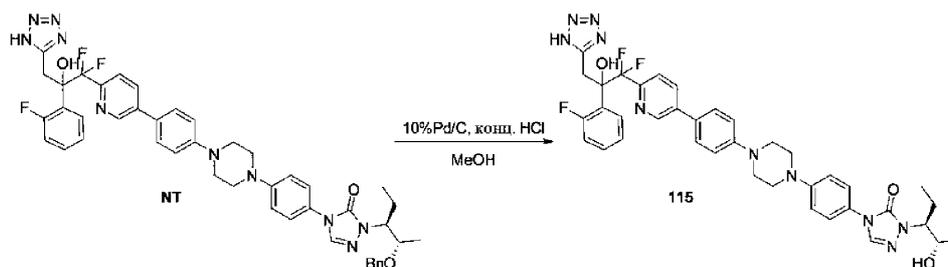
2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-5-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (NT)



К перемешанному раствору соединения NS (290 мг, 0.70 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BZ (480 мг, 0.77 ммоль) и карбонат натрия (223 мг, 2.10 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (51.2 мг, 0.07 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения NT (200 мг, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета. Полученное неочищенное соединение применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 15.75 (br s, 1H), 8.91 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.54-7.40 (m, 4H), 7.31-7.12 (m, 8H), 7.10-6.90 (m, 3H), 4.54 (d, J=11.8 Гц, 1H), 4.34-4.21 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 8H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.23 (br d, J=6.3 Гц, 3H), 0.84-0.73 (m, 3H).

4-(4-(4-(4-(6-(1,1-Дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-5-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (115)



К перемешанному раствору соединения NT (290 мг, 0.35 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (150 мг) и конц. HCl (0.1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере водорода. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь отфильтровали, фильтрат разбавили водой (10 мл), нейтрализовали раствором бикарбоната натрия (10 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством препаративной ВЭЖХ с получением 115 (35 мг, 0.05 ммоль, 14%) в виде твердого вещества белого цвета.

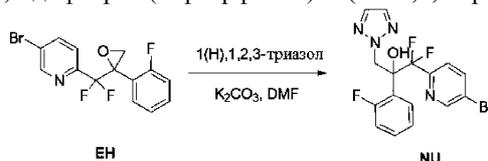
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 15.75 (brs, 1H), 8.91 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.59-7.37 (m, 4H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 4H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.66 (d, J=4.6 Гц, 1H), 4.28 (d, J=15.4 Гц, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.57 (d, J=15.4 Гц, 1H), 3.43-3.32 (m, 8H), 1.79-1.63 (m, 2H), 1.12 (d, J=5.9 Гц, 3H), 0.74 (t, J=7.3 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 739.8 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 97.02%; оптическое вращение [α]_D²⁰: -18.8 (c=0.1% в MeOH).

Пример 116.

4-(4-(4-(4-(6-(1,1-Дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (116).

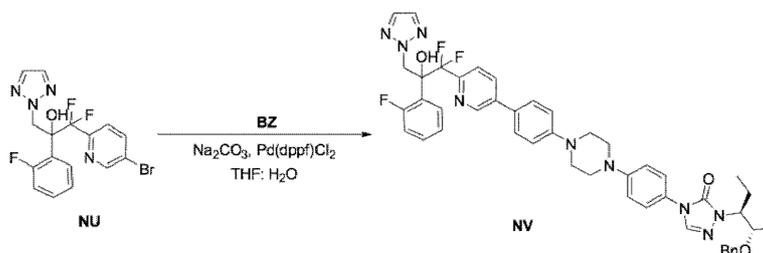
1-(5-Бромпиридин-2-ил)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропан-2-ол (NU)



К перемешанному раствору EH (300 мг, 0.87 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (240 мг, 1.74 ммоль) и 1H-1,2,3-триазол (90 мг, 1.30 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10-15% EtOAc/гексан) с получением соединения NU (100 мг, 0.24 ммоль, 27%) и 1H-тетразол (100 мг, 0.24 ммоль, 27%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.61 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.85 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.76 (d, J=14.5 Гц, 1H), 5.16 (d, J=14.5 Гц, 1H).

2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (NV)

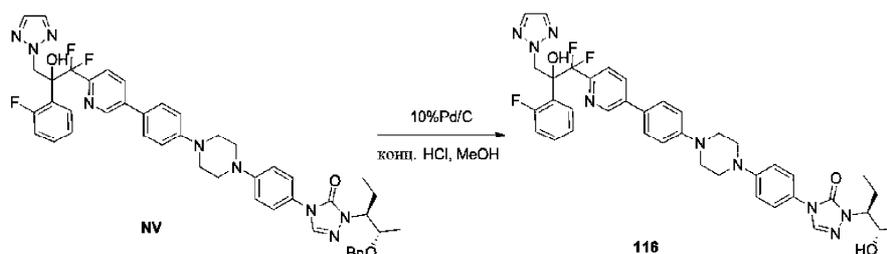


К перемешанному раствору соединения NU (100 мг, 0.24 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BZ (166 мг, 0.26 ммоль), карбонат натрия (76 мг, 0.72 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (17 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 5 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC.

Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соединения NV (120 мг, 0.14 ммоль, 60%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.88 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.58-7.50 (m, 5H), 7.44-7.39 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 5H), 7.09-7.02 (m, 4H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.75 (d, J=14.2 Гц, 1H), 5.20 (d, J=14.2 Гц, 1H), 4.63 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.40 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 8H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.89 (t, J=7.3 Гц, 3H).

4-(4-(4-(4-(6-(1,1-Дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (116)



К перемешанному раствору соединения NV (120 мг, 0.14 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (60 мг) и концентрированную соляную кислоту (0.1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере водорода. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили насыщенным раствором карбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 116 (65 мг, 0.08 ммоль, 61%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

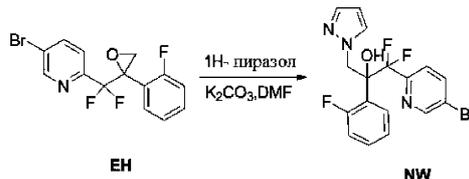
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.86 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.69 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.53 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.49 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.17-7.04 (m, 5H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.67 (d, J=14.3 Гц, 1H), 5.08 (d, J=14.3 Гц, 1H), 4.66 (d, J=5.0 Гц, 1H), 3.89-3.73 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 8H), 1.76-1.54 (m, 2H), 1.12 (d, J=5.9 Гц, 3H), 0.74 (t, J=7.3 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 740.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 94.46%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +3.76 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 117.

4-(4-(4-(4-(6-(1,1-Дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (117).

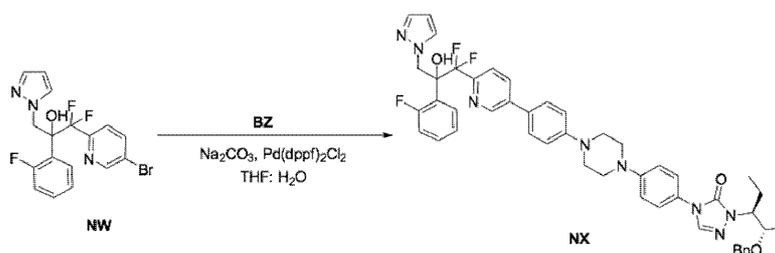
1-(5-Бромпиридин-2-ил)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (NW)



К перемешанному раствору EH (200 мг, 0.58 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (120 мг, 0.87 ммоль) и 1H-пиразол (79 мг, 1.16 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения NW (170 мг, 0.41 ммоль, 71%) в виде бесцветного сиропа.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.61 (d, J=2.1 Гц, 1H), 7.86 (dd, J=8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.31 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.97 (d, J=7.7 Гц, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.05 (t, J=2.1 Гц, 1H), 5.35 (d, J=14.3 Гц, 1H), 4.79 (d, J=14.3 Гц, 1H).

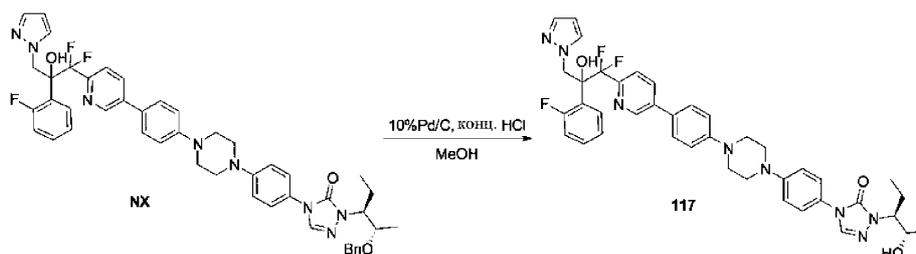
2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (NX)



К перемешанному раствору соединения NW (170 мг, 0.41 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 16 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BZ (283 мг, 0.45 ммоль), карбонат натрия (131 мг, 1.23 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)₂Cl₂ (30 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 5 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50-60% EtOAc/гексан) с получением соединения NX (200 мг, 0.24 ммоль, 58%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.77 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.88 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.58-7.51 (m, 5H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.30-7.19 (m, 6H), 7.10-7.02 (m, 4H), 7.01-6.88 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.04 (t, J=2.1 Гц, 1H), 5.39 (d, J=14.3 Гц, 1H), 4.84 (d, J=14.3 Гц, 1H), 4.63 (d, J=12.0 Гц, 1H), 4.40 (d, J=12.0 Гц, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 8H), 2.00-1.72 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.89 (t, J=7.3 Гц, 3H).

4-(4-(4-(4-(6-(1,1-Дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (117)



К перемешанному раствору соединения NX (200 мг, 0.24 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (100 мг) и концентрированную соляную кислоту (0.1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере водорода. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили насыщенным раствором карбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 117 (90 мг, 0.12 ммоль, 50%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

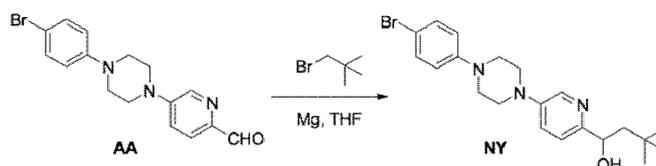
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.87 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.69 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.62 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.53 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.45 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.36 (t, J=7.1 Гц, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.21 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.15-7.12 (m, 4H), 7.07-6.94 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.05 (t, J=2.0 Гц, 1H), 5.40 (d, J=14.4 Гц, 1H), 4.71 (d, J=14.4 Гц, 1H), 4.66 (d, J=4.9 Гц, 1H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 8H), 2.51-2.49 (m, 2H), 1.12 (d, J=5.9 Гц, 3H), 0.74 (t, J=7.3 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 739.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.83%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +4.08 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 118.

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3-диметилбутан-1-ол (118).

1-(5-(4-(4-Бромфенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3-диметилбутан-1-ол (NY)



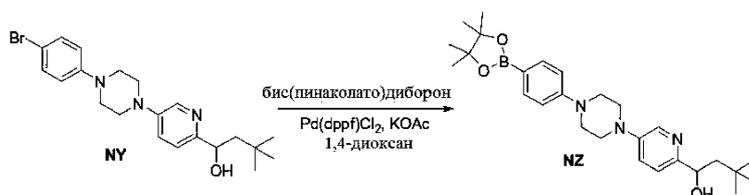
К перемешанному раствору магния (20 мг, 0.85 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере аргона добавили 1-бром-2,2-диметилпропан (0.13 мл, 0.85 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь пере-

мешивали при 50°C в течение 30 мин. Затем соединение А А (150 мг, 0.42 ммоль) в THF (5 мл) добавили к реакционной смеси при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения NY (125 мг, 0.30 ммоль, 70%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.25 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.38 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.7 Гц, 1H), 6.84 (d, J=9.0 Гц, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 3.63 (d, J=5.8 Гц, 1H), 3.42-3.12 (m, 8H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.04 (s, 9H);

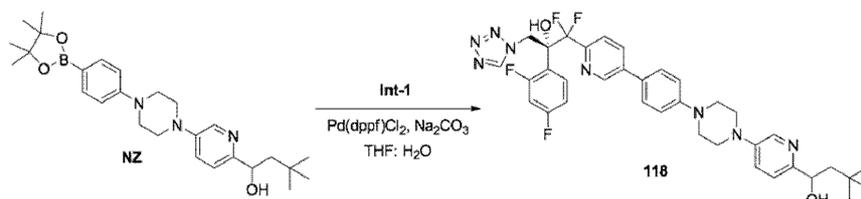
LC-MS: 426.9 [M+2H]⁺ при 2.69 RT (90.0% чистота).

3,3-Диметил-1-(5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)бутан-1-ол (NZ)



К перемешанному раствору соединения NY (160 мг, 0.38 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборан (142 мг, 0.57 ммоль) и ацетат калия (113 мг, 1.15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (28 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения NZ (140 мг, неочищенное) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета. LC-MS: 466.2 [M+H]⁺ при 2.36 RT (69.9% чистота).

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3-диметилбутан-1-ол (118)



К перемешанному раствору Int-1 (140 мг, 0.30 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение NZ (130 мг, 0.30 ммоль), карбонат натрия (88 мг, 0.90 ммоль) и продули аргоном в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2% MeOH/CH₂Cl₂) с последующей препаративной ВЭЖХ с получением 118 (50 мг, 0.07 ммоль, 24%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

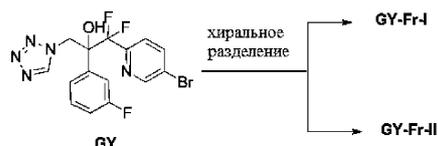
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.27 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.95 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.07 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 5.61 (d, J=14.3 Гц, 1H), 5.11 (d, J=14.3 Гц, 1H), 4.88-4.72 (m, 1H), 3.62 (d, J=2.3 Гц, 1H), 3.54-3.28 (m, 8H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.05 (s, 9H);

MS (ESI): m/z 691.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 96.87%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +30.28 (c=0.1% в MeOH).

Примеры 119(-) и 119(+).

(+) и (-)-1-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (119(-) и 119(+)).

Подробное описание хиральной препаративной ВЭЖХ для GY-Fr-I и GY-Fr-II:



GY (1.6 г, 3.87 ммоль) разделили посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с нормальной фазой (CHIRALPAK-IC®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (80:20) (70:30) в качестве подвижной фазы; скорость потока: 20 мл/мин) с получением GY-Fr-I (75 мг) и GY-Fr-II (125 мг).

GY-Fr-I: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=8.7, 2.9 Гц, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.15 (s, 2H);

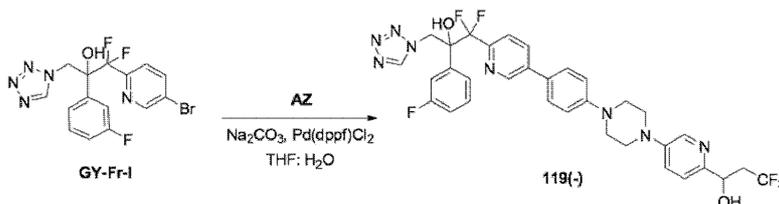
LC-MS: 412 [M-H]⁻ при 2.83 RT (99.84% чистота); ВЭЖХ: 95.37%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 99.82%, R_t=10.71 мин (CHIRALPAK-IC®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (80:20) (70:30); скорость потока: 1.0 мл/мин); оптическое вращение [α]_D¹⁹: -16.88 (C=0.1% в MeOH).

GY-Fr-II: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=8.7, 2.9 Гц, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.15 (s, 2H);

LC-MS: 412 [M-H]⁻ при 2.83 RT (99.85% чистота);

ВЭЖХ: 94.33%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 99.94%, R_t=14.98 мин (CHIRALPAK-IC®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (80:20) (70:30); скорость потока: 1.0 мл/мин); оптическое вращение [α]_D¹⁹: +16.80 (C=0.1% в MeOH).

(-)-1-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (119(-))

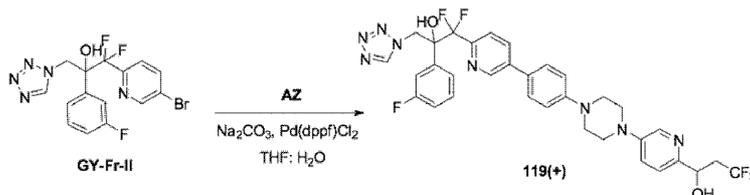


К перемешанному раствору соединения GY-Fr-I (70 мг, 0.16 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение AZ (80 мг, 0.16 ммоль) и карбонат натрия (49 мг, 0.50 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (12 мг, 0.01 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2-5% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 119(-) (35 мг, 0.05 ммоль, 30%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.30 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.33-7.08 (m, 7H), 5.69 (d, J=5.9 Гц, 1H), 5.62 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.18 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 8H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H);

MS (ESI): m/z 685.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 94.69%; оптическое вращение [α]_D²⁰: -95.8 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

(+)-1-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (119(+))



К перемешанному раствору соединения GY-Fr-II (125 мг, 0.30 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 15 мл) в атмосфере аргона добавили соединение AZ (172 мг, 0.36 ммоль) и карбонат натрия (96 мг, 0.90 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20

мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением 119(+) (60 мг, 0.08 ммоль, 27%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

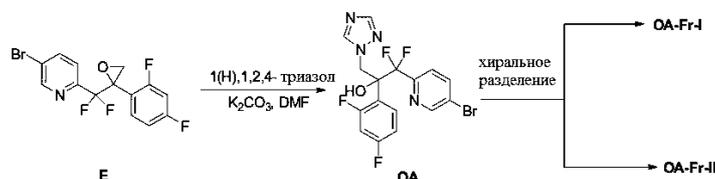
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.30 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.33-7.08 (m, 7H), 5.69 (d, J=5.9 Гц, 1H), 5.62 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.18 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 8H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H);

MS (ESI): m/z 685.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 96.06%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +81.8 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 120(-) и 120(+).

(+) и (-)-1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (120(-) и 120(+)).

1-(5-Бромпиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол (OA)



К перемешанному раствору соединения E (2 г, 5.5 ммоль) в DMF (25 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (2.2 г, 16.62 ммоль) и 1H-1,2,4-Триазол (648 мг, 8.31 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20-30% EtOAc/гексан) с получением соединения OA (2 г, 4.65 ммоль, 87%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.71 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (dd, J=8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.25-7.09 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 5.33 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.82 (d, J=14.6 Гц, 1H).

Детали хиральной препаративной ВЭЖХ.

OA (1.2 г) разделили посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с нормальной фазой (CHIRALPAK-IC®, 250×20 мм, 5μ; применяя (A) 0.1% TFA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (50:50) (90:10) в качестве подвижной фазы; скорость потока: 20 мл/мин) с получением OA-Fr-I (500 мг) и OA-Fr-II (500 мг).

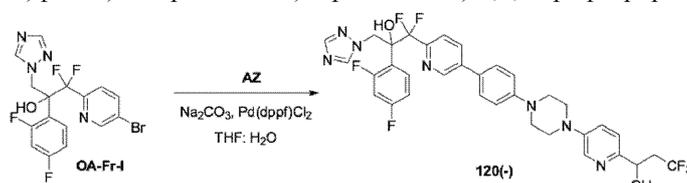
OA-Fr-I: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.71 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (dd, J=8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.25-7.09 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 5.33 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.82 (d, J=14.6 Гц, 1H);

LC-MS: m/z 430.9 [M+H]⁺ при 2.77 RT (99.89% чистота); ВЭЖХ: 99.33%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 98.62%, R_t=12.78 мин (CHIRALPAK-IC®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% TFA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (50:50) (90:10); скорость потока: 1.0 мл/мин); оптическое вращение [α]_D: -22.1 (C=0.1% в MeOH).

OA-Fr-II: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.71 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (dd, J=8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.25-7.09 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 5.33 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.82 (d, J=14.6 Гц, 1H);

LC-MS: m/z 431 [M+H]⁺ при 2.77 RT (99.71% чистота); ВЭЖХ: 99.92%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 99.71%, R_t=14.27 мин (CHIRALPAK-IC®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% TFA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (50:50) (90:10); скорость потока: 1.0 мл/мин); оптическое вращение [α]_D²⁰: +13.4 (C=0.1% в MeOH).

(-)-1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (120(-))



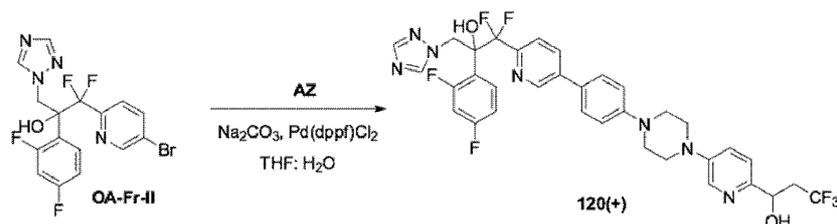
К перемешанному раствору соединения OA-Fr-I (125 мг, 0.29 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 15 мл) в атмо-

сфере аргона добавили соединение AZ (166 мг, 0.34 ммоль) и карбонат натрия (92.2 мг, 0.87 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (21.2 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 70% EtOAc/гексан) с получением 120(-) (40 мг, 0.06 ммоль, 20%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.88 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.15 (dd, J=8.2, 2.3 Гц, 1H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.34-7.23 (m, 1H), 7.19-7.07 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 5.69 (d, J=5.8 Гц, 1H), 5.38 (d, J=14.7 Гц, 1H), 4.85 (d, J=14.7 Гц, 2H), 3.44-3.35 (m, 8H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H);

MS (ESI): m/z 702.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.74%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: -63.4 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

(+)-1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (120(+))



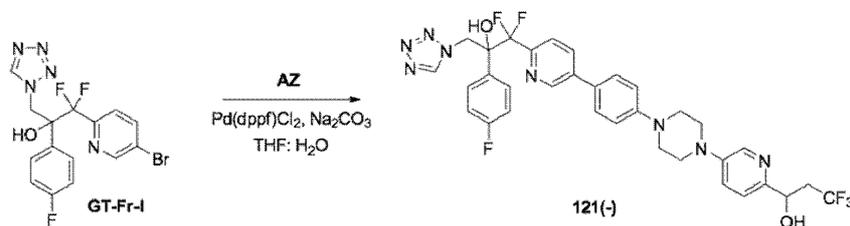
К перемешанному раствору соединения OA-Fr-II (125 мг, 2.90 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение AZ (152 мг, 3.19 ммоль) и карбонат натрия (93 мг, 0.87 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (21 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2-5% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 120(+) (40 мг, 0.06 ммоль, 19%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.74 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.30 (d, J=2.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.31-7.19 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.81-6.67 (m, 2H), 5.37 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.07-4.98 (m, 1H), 4.89 (d, J=14.6 Гц, 1H), 3.85 (d, J=5.9 Гц, 1H), 3.55-3.34 (m, 8H), 2.71-2.33 (m, 2H);

MS (ESI): m/z 702.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 95.48%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +84.3 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 121(-).

(-)-1-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (121(-))



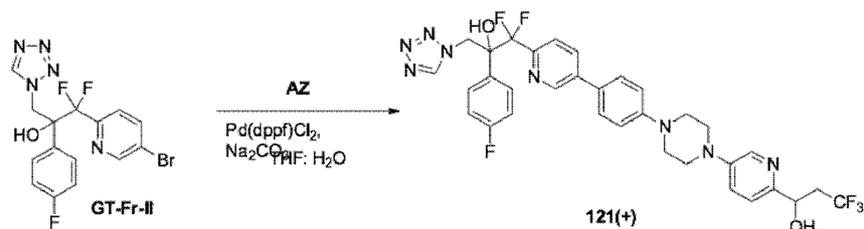
К перемешанному раствору соединения GT-Fr-I (125 мг, 0.30 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение AZ (158 мг, 0.33 ммоль) и карбонат натрия (96 мг, 0.9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 70% EtOAc/гексан) с получением 121(-) (45 мг, 0.06 ммоль, 22%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.77 (s, 1H), 8.68 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.30 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.90 (dd, $J=8.2$, 2.2 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.42 (dd, $J=7.4$, 5.1 Гц, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 6.88 (t, $J=8.7$ Гц, 2H), 5.27-5.10 (m, 2H), 5.07-4.97 (m, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.51-3.28 (m, 8H), 2.74-2.42 (m, 2H);

MS (ESI): m/z 685.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 99.64%; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -95.2 ($c=0.1\%$ в CH_2Cl_2).

Пример 121(+).

(+)-1-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (121(+))



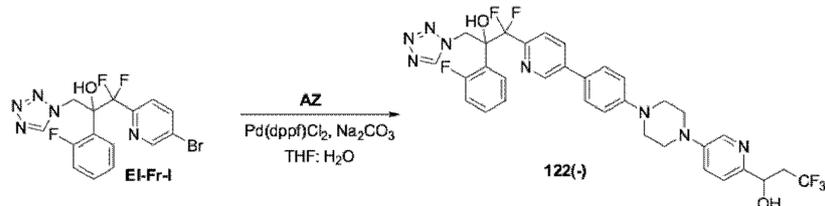
К перемешанному раствору соединения GT-Fr-II (125 мг, 0.30 ммоль) в $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение AZ (158 мг, 0.33 ммоль) и карбонат натрия (96 мг, 0.9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (22 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением 121(+)
(40 мг, 0.06 ммоль, 19%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.77 (s, 1H), 8.68 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.30 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.90 (dd, $J=8.3$, 2.0 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.42 (dd, $J=7.4$, 5.1 Гц, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.88 (t, $J=8.7$ Гц, 2H), 5.28-5.10 (m, 2H), 5.04-5.01 (m, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.45-3.40 (m, 8H), 2.69-2.47 (m, 2H);

MS (ESI): m/z 685.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 95.12%; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +91.6 ($c=0.1\%$ в CH_2Cl_2).

Пример 122(-).

(-)-1-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (122(-))



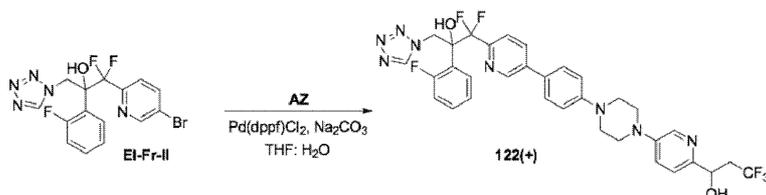
К перемешанному раствору соединения EI-Fr-I (90 мг, 0.18 ммоль) в $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 14 мл) в атмосфере аргона добавили соединение AZ (78 мг, 0.18 ммоль) и карбонат натрия (60 мг, 0.56 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (13.7 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением 122(-)
(33 мг, 0.05 ммоль, 27%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.91 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.30 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 8.15 (dd, $J=8.3$, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.17-7.08 (m, 3H), 7.05-6.99 (m, 1H), 5.73-5.70 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.11 (d, $J=14.8$ Гц, 1H), 4.88-4.81 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 8H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.69-2.54 (m, 1H);

MS (ESI): m/z 685.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 96.05%; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -77.6 ($c=0.1\%$ в CH_2Cl_2).

Пример 122(+).

(+)-1-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (122(+))



К перемешанному раствору соединения EI-Fr-II (125 мг, 0.30 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение AZ (158 мг, 0.33 ммоль) и карбонат натрия (96 мг, 0.9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0.03 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан), которое далее очистили посредством препаративной TLC с получением 122(+). (40 мг, 0.06 ммоль, 19%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

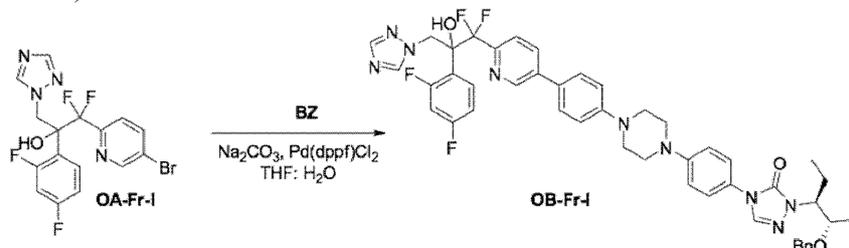
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.91 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.30 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.15 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.17-7.08 (m, 3H), 7.05-6.99 (m, 1H), 5.73-5.70 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.11 (d, J=14.8 Гц, 1H), 4.88-4.81 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 8H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.69-2.54 (m, 1H);

MS (ESI): m/z 685.7 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.53%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +123.2 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 123(-).

(-)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (123(-)).

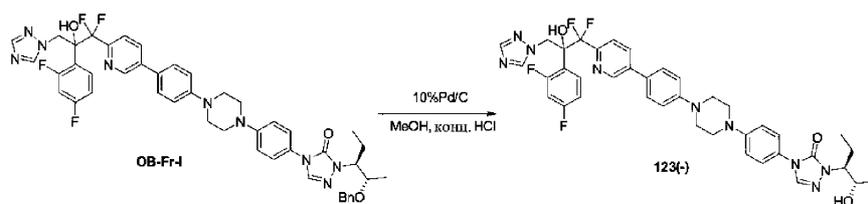
2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (OB-Fr-I)



К перемешанному раствору соединения OA-Fr-I (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (9:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BZ (240 мг, 0.38 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (38 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили с помощью ледяной воды (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения OB-Fr-I (120 мг, 0.14 ммоль, 41%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.74 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61-7.47 (m, 5H), 7.42 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.25-7.20 (m, 4H), 7.09-7.03 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.79-6.65 (m, 2H), 5.37 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.89 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.63 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.41 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.49-3.37 (m, 8H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.89 (t, J=7.3 Гц, 3H).

(-)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (123(-))



К перемешанному раствору соединения OB-Fr-I (120 мг, 0.14 ммоль) в MeOH (1 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (60 мг) и концентрированную соляную кислоту (0.1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч в атмосфере водорода. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили насыщенным раствором карбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 123(-) (66 мг, 0.08 ммоль, 61%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

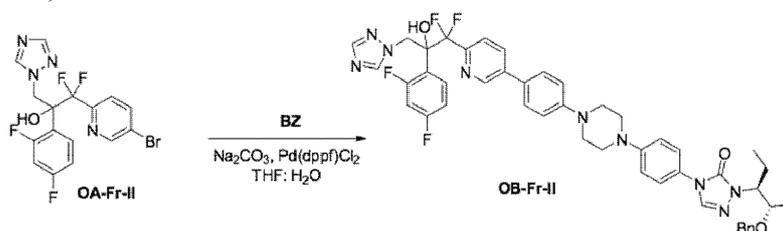
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.68 (d, J=6.5 Гц, 2H), 7.59 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.08-7.04 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.80-6.68 (m, 2H), 5.37 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.89 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.13-3.96 (m, 2H), 3.51-3.37 (m, 8H), 3.06 (d, J=9.0 Гц, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.95 (t, J=7.4 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 758.9 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 96.11%; оптическое вращение [α]_D²⁰: -73.6 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 123(+).

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-Дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (123(+)).

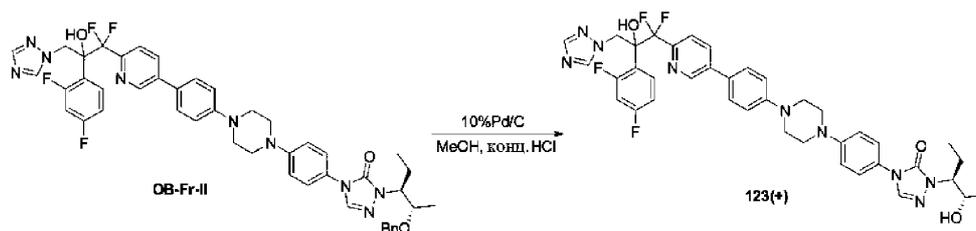
2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (OB-Fr-II)



К перемешанному раствору соединения OA-Fr-II (150 мг, 0.34 ммоль) в THF:H₂O (9:1, 20 мл) в атмосфере аргона добавили соединение BZ (240 мг, 0.38 ммоль) и карбонат натрия (110 мг, 1.04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (38 мг, 0.05 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили с помощью ледяной воды (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc/гексан) с получением соединения OB-Fr-II (155 мг, 0.18 ммоль, 50%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.74 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61-7.47 (m, 5H), 7.42 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.25-7.20 (m, 4H), 7.09-7.03 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.79-6.65 (m, 2H), 5.37 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.89 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.63 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.41 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.49-3.37 (m, 8H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.89 (t, J=7.3 Гц, 3H).

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-Дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (123(+))



К перемешанному раствору соединения ОВ-Fr-II (155 мг, 0.18 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (70 мг) и концентрированную соляную кислоту (0.1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч в атмосфере водорода. Развитие реакции контролировали посредством TLC, реакционную смесь отфильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили насыщенным раствором карбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 123(+) (55 мг, 0.07 ммоль, 39%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

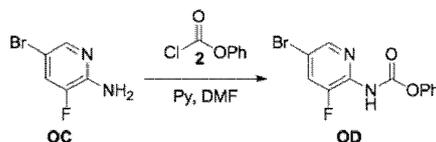
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.74 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.93 (dd, J=2.2, 8.2 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.08-7.04 (m, 4H), 6.94 (br s, 1H), 6.79-6.69 (m, 2H), 5.37 (br d, J=14.3 Гц, 1H), 4.89 (br d, J=14.3 Гц, 1H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 8H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.06-1.86 (m, 2H), 1.22 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.95 (t, J=7.4 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 756.7 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 96.56%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +84.2 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 124.

4-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (124).

Фенил (5-бром-3-фторпиридин-2-ил)карбамат (OD)



К перемешанному раствору 5-бром-3-фторпиридин-2-амин (OC; 2.0 г, 10.47 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) в атмосфере аргона добавили пиридин (0.88 мл, 10.47 ммоль) и фенил карбонохлоридат 2 (1.3 мл, 10.47 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промыли водой (100 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество промыли n-пентаном (2×20 мл) с получением соединения OD (2.5 г, 8.03 ммоль, 78%) в виде твердого вещества белого цвета. Полученное неочищенное соединение применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. LC-MS: m/z 311.8 [M+H]⁺ при 2.75 RT (79.44% чистота).

2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (OE)

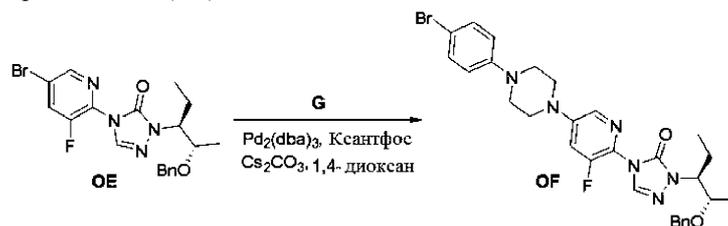


К перемешанному раствору соединения OD (2.5 г, 8.03 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (2.2 г, 16.07 ммоль) и N'-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)формогидразида (1.5 г, 6.43 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь разбавили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc/гексан) с получением соединения OE (600 мг, 1.37 ммоль, 17%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.66 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.54 (dd, J=9.2, 2.0 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.29-

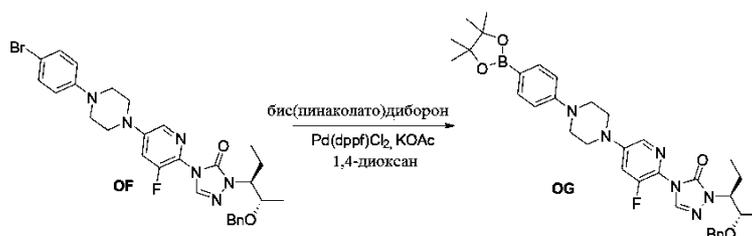
7.07 (m, 5H), 4.53 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.28 (d, J=11.9 Гц, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.81-3.67 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.22 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.78 (t, J=7.3 Гц, 3H).

2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(5-(4-(4-бромфенил)пиперазин-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (OE)



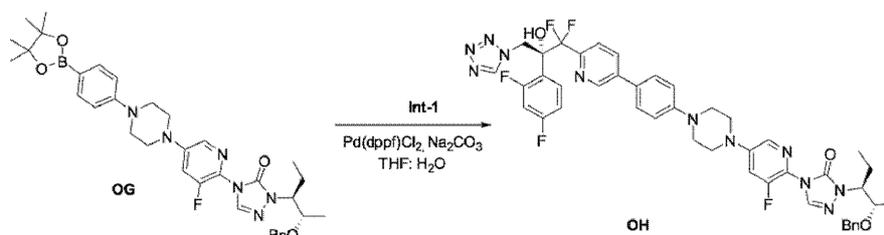
К перемешанному раствору соединения OE (500 мг, 1.14 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере аргона добавили G (332 мг, 1.37 ммоль), карбонат цезия (1.1 г, 3.44 ммоль), Ксантфос (80 мг, 0.13 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0.05 ммоль) добавили к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 40% EtOAc/гексан) с получением соединения OF (350 мг, 0.58 ммоль, 51%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. LC-MS: m/z 595.1 [M+H]⁺ при 4.06 RT (85.19% чистота).

2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(3-фтор-5-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (OG)



К перемешанному раствору соединения OF (400 мг, 0.67 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) в атмосфере аргона добавили бис-(пинаколато)диборон (273 мг, 1.07 ммоль) и KOAc (197 мг, 2.01 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (49 мг, 0.06 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения OG (300 мг, 0.46 ммоль, 70%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. LC-MS: m/z 643.1 [M+H]⁺ при 4.22 RT (77.45% чистота).

2-((2S,3S)-2-(бензилокси)пентан-3-ил)-4-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (OH)

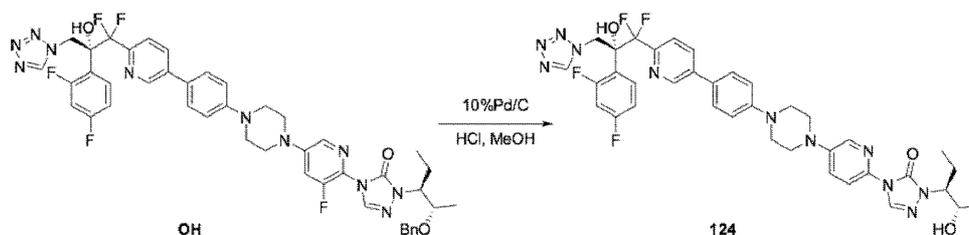


К перемешанному раствору Int-1 (200 мг, 0.46 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение OG (297 мг, 0.46 ммоль) и карбонат натрия (147 мг, 1.38 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь продули аргоном в течение 20 мин, затем Pd(dppf)Cl₂ (33.8 мг, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над

безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 70% EtOAc /гексан) с получением соединения **OH** (100 мг, 0.12 ммоль, 25%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 8.22-8.15 (m, 3H), 7.71 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.62 (dd, $J=12.9, 2.2$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.32-7.13 (m, 10H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.67 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=14.7$ Гц, 1H), 4.53 (d, $J=11.8$ Гц, 1H), 4.30 (d, $J=11.8$ Гц, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.55-3.53 (m, 4H), 3.44-3.42 (m, 4H), 1.75 (t, $J=7.6$ Гц, 2H), 1.22 (d, $J=6.3$ Гц, 3H), 0.78 (t, $J=7.28$ Гц, 3H).

4-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (**124**)



К перемешанному раствору соединения **OH** (100 мг, 0.11 ммоль) в MeOH (25 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (50 мг) и концентрированную HCl (кат) при комнатной температуре и перемешивали в течение 3 ч в атмосфере водорода (50 пси). Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали через целит, фильтрат высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество промыли *n*-пентаном (2×5 мл) с получением **124** (55 мг, 0.07 ммоль, 63%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

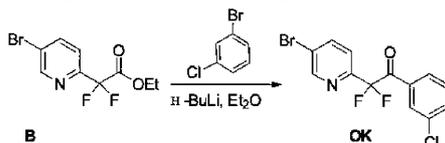
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.76 (s, 1H), 8.72 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.95 (dd, $J=8.3, 2.3$ Гц, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.10 (dd, $J=11.9, 2.6$ Гц, 1H), 7.06 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.71-6.63 (m, 1H), 5.60 (d, $J=14.2$ Гц, 1H), 5.12 (d, $J=14.2$ Гц, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.48 (brs, 8H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.23 (d, $J=6.3$ Гц, 3H), 0.96 (t, $J=7.4$ Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 778.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ: 93.80%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: +99.6 ($c=0.1\%$ в CH_2Cl_2).

Пример 125.

4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-Хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (**125**).

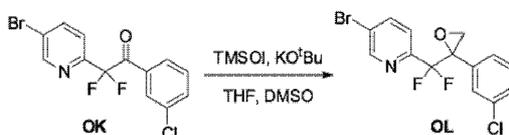
2-(5-Бромпиридин-2-ил)-1-(3-хлорфенил)-2,2-дифторэтан-1-он (OK)



К перемешанному раствору 1-бром-3-хлорбензола (7.3 мл, 26.17 ммоль) в диэтиловом простом эфире (25 мл) добавили *n*- BuLi (16.3 мл, 26.17 ммоль, 1.6M в гексанах) при -78°C в атмосфере аргона и перемешивали в течение 45 мин. Затем соединение **B** (5 г, 26.17 ммоль) в диэтиловом простом эфире (25 мл) добавили к реакционной смеси при -78°C и перемешивали в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакцию погасили насыщенным раствором хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×200 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 1% EtOAc /гексан) с получением соединения **OK** (3.5 г, 10.14 ммоль, 39%) в виде жидкости бледно желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8.66 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 8.00 (dd, $J=8.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H).

5-Бром-2-((2-(3-хлорфенил)оксيران-2-ил)дифформетил)пиридин (OL)

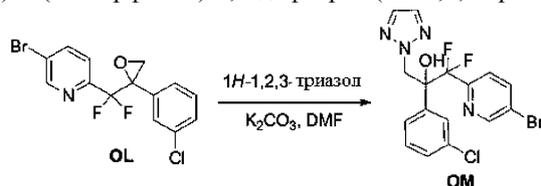


К перемешанному раствору TMSOI (2.4 г, 11.15 ммоль) и трет-бутоксид калия (1.19 г, 10.65 ммоль) в THF : DMSO (3: 1, 55 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем соединение

ОК (3.5 г, 10.14 ммоль) добавили к реакционной смеси при -10°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили 1н. раствором HCl (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% EtOAc/гексан) с получением соединения OL (2 г, 5.57 ммоль, 55%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.72 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.89 (dd, $J=8.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.44-7.41 (1H, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.23 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 3.44 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H).

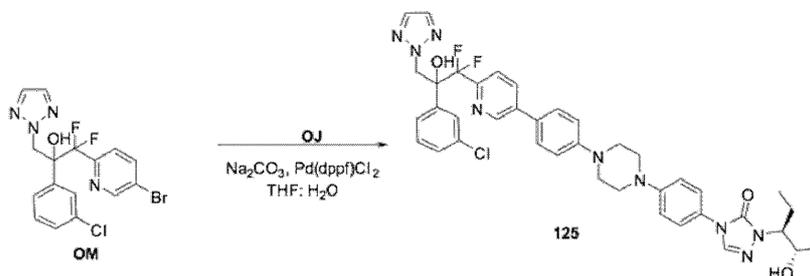
1-(5-Бромпиридин-2-ил)-2-(3-хлорфенил)-1,1-дифтор-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропан-2-ол (OM)



К перемешанному раствору соединения OL (500 мг, 1.39 ммоль) в DMF (10 мл) добавили карбонат калия (384 мг, 2.78 ммоль) и 1H-1,2,3-триазол (144 мг, 2.08 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промыли соляным раствором (30 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% EtOAc/гексан) с получением соединения OM (200 мг, 0.46 ммоль, 33%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.59 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.86 (dd, $J=8.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.46-7.44 (m, 3H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.38-5.31 (m, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H).

4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-Хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (125)



К перемешанному раствору соединения OM (80 мг, 0.18 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 15 мл) в атмосфере аргона добавили соединение OJ (109 мг, 0.20 ммоль), карбонат натрия (59 мг, 0.55 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (13 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли соляным раствором (10 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2% MeOH/ CH_2Cl_2) с получением 125 (80 мг, 0.10 ммоль, 57%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

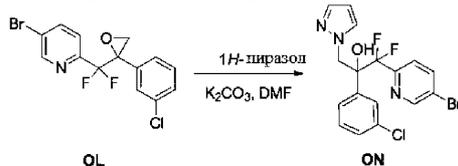
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.72 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.88 (dd, $J=8.3, 2.3$ Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58-7.48 (m, 4H), 7.46-7.41 (m, 5H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.33 (d, $J=15.2$ Гц, 1H), 5.23 (d, $J=15.2$ Гц, 1H), 4.15-3.94 (m, 2H), 3.53-3.29 (m, 8H), 3.06 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 2.17-1.84 (m, 2H), 1.22 (d, $J=6.3$ Гц, 3H), 0.95 (t, $J=7.4$ Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 754.3 [M-H]⁻; ВЭЖХ: 98.86%; оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$: -18.1 (c=0.1% в MeOH).

Пример 126.

4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-Хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (126).

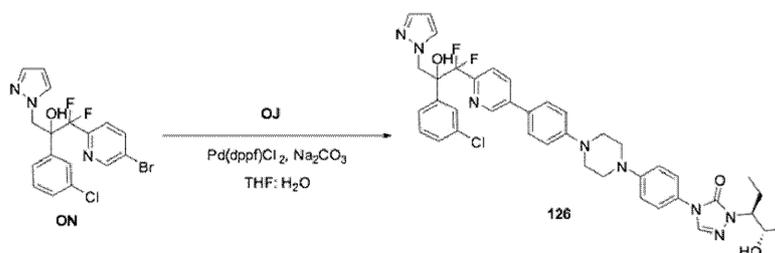
1-(5-Бромпиридин-2-ил)-2-(3-хлорфенил)-1,1-дифтор-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (ON)



К перемешанному раствору OL (500 мг, 1.39 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (288 мг, 2.08 ммоль) и 1Н-пиразол (194 мг, 2.78 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/гексан) с получением соединения ON (350 мг, 0.81 ммоль, 59%) в виде бесцветного сиропа.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.56 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.86 (dd, J=8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.08 (t, J=2.1 Гц, 1H), 4.93 (d, J=14.8 Гц, 1H), 4.79 (d, J=14.8 Гц, 1H).

4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-Хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (126)



К перемешанному раствору соединения ON (80 мг, 0.18 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 25 мл) в атмосфере аргона добавили соединение OJ (109 мг, 0.20 ммоль), карбонат натрия (59 мг, 0.55 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (13.6 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 126 (70 мг, 0.09 ммоль, 50%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.69 (d, J=2.1 Гц, 1H), 7.88 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (dd, J=8.3, 0.6 Гц, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.31 (dd, J=12.5, 1.9 Гц, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.08-7.00 (m, 4H), 6.90-6.84 (m, 1H), 6.07 (t, J=2.1 Гц, 1H), 4.97 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.84 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.17-3.84 (m, 2H), 3.52-3.29 (m, 8H), 3.06 (d, J=8.7 Гц, 1H), 2.06-1.77 (m, 2H), 1.22 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.95 (t, J=7.4 Гц, 3H);

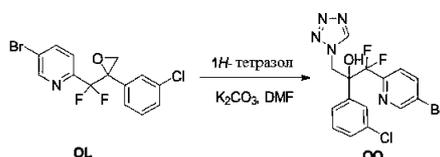
MS (ESI): m/z 756.1 [M+2H]⁺; ВЭЖХ: 99.0%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +10.3 (c=0.1% в MeOH).

Примеры 127.127(-) и 127(+).

4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-Хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (127).

(+) и (-)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (127(-) и 127(+)).

5-Бром-2-((2-(3-хлорфенил)оксиран-2-ил)дифторметил)пиридин (OO)

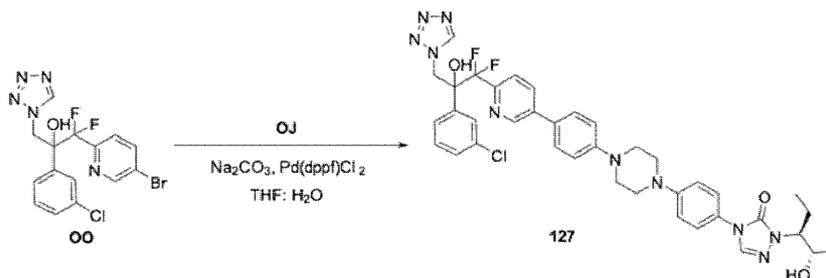


К перемешанному раствору соединения OL (500 мг, 1.39 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат калия (288 мг, 2.08 ммоль) и 1Н-тетразол (194 мг, 2.78 ммоль) при комнатной темпе-

ратуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-15% EtOAc/гексан) с получением соединения ОО (280 мг, 0.64 ммоль, 46%) и 2-тетразол (100 мг, 0.23 ммоль, 16%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.92 (dd, J=8.7, 2.3 Гц, 1H), 7.44 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.39 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.28 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.17 (s, 2H).

4-(4-(4-(4-(6-(2-(3-хлорфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (127)

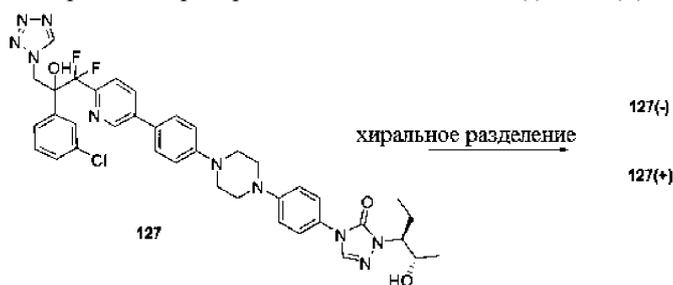


К перемешанному раствору соединения ОО (80 мг, 0.18 ммоль) в THF:H₂O (4:1, 10 мл) в атмосфере аргона добавили соединение ОJ (108 мг, 0.20 ммоль), карбонат натрия (59 мг, 0.55 ммоль) и продули аргоном в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем Pd(dppf)Cl₂ (13 мг, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь продули аргоном в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при возврате флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли соляным раствором (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 127 (61 мг, 0.08 ммоль, 43%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.04 (s, 1H), 8.93 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (dd, J=8.2, 2.3 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.53 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.47 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.41-7.22 (m, 4H), 7.16-7.11 (m, 5H), 5.64 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.18 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.66 (d, J=5.0 Гц, 1H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 8H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.12 (d, J=5.9 Гц, 3H), 0.74 (t, J=7.3 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 757.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.18%; оптическое вращение [α]_D²⁰: -12.68 (c=0.1% в MeOH).

Подробное описание хиральной препаративной ВЭЖХ для 127(-) и 127(+)



127 (100 мг, 0.13 ммоль) разделили посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с нормальной фазой (Chiralpak IA®, 250×20 мм, 5μ; применяя 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (50:50) (40:60); скорость потока: 20 мл/мин) с получением 127(-) (30 мг) и 127(+). (30 мг).

127(-): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.05 (s, 1H), 8.92 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.53 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.47 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.42-7.27 (m, 4H), 7.18-7.10 (m, 5H), 5.64 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.18 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.46-3.31 (1H, 8H), 1.77-1.59 (m, 2H), 1.12 (d, J=6.0 Гц, 3H), 0.74 (t, J=7.3 Гц, 3H);

MS (ESI): m/z 758.1 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 98.86%; чистота по хиральной ВЭЖХ: 100%, R_t=13.56 мин (CHIRALPAK-IA®, 250×4.6 мм, 5μ; подвижная фаза (A) 0.1% DEA в н-гексане: (B) CH₂Cl₂:MeOH (50:50) (40:60); скорость потока: 1.0 мл/мин); оптическое вращение [α]_D²⁰: -78.56 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

127(+): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.05 (s, 1H), 8.92 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.53 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.47 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.42-7.27 (m, 4H), 7.18-7.10 (m, 5H), 5.64 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.18 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.46-

3.31 (1H, 8H), 1.77-1.59 (m, 2H), 1.12 (d, J=6.0 Гц, 3H), 0.74 (t, J=7.3 Гц, 3H);

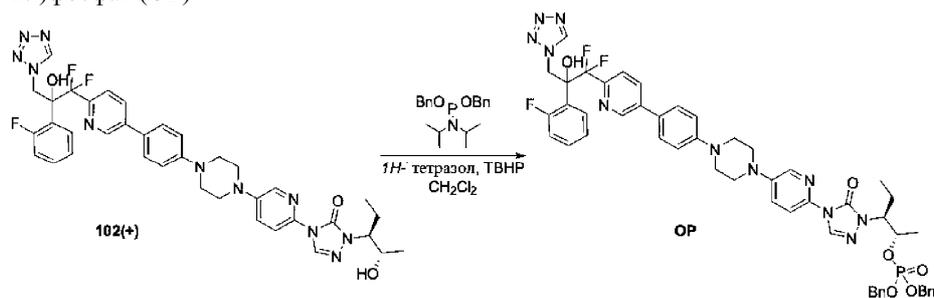
MS (ESI): m/z 758.1 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 99.45%

Чистота по хиральной ВЭЖХ: 96.68%, R_t=15.45 мин (CHIRALPAK-IA®, 250×4.6 мм, 5 ≤; подвижная фаза (А) 0.1% DEA в н-гексане: (В) CH₂Cl₂:MeOH (50:50) (40:60); скорость потока: 1.0 мл/мин); оптическое вращение [α]_D²⁰: +80.92 (c=0.1% в CH₂Cl₂).

Пример 128.

(+)-(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (128).

Дибензил ((2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил)фосфат (OP)

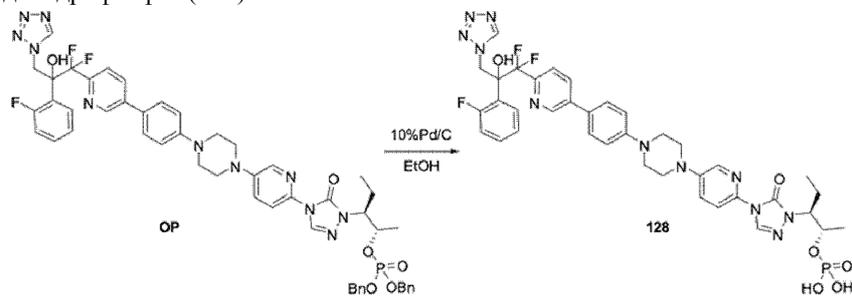


К перемешанному раствору соединения 102(+) (1.5 г, 2.02 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл) в атмосфере аргона добавили 1H-тетразол (708 мг, 10.12 ммоль) при 0°C.

Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем дибензильдиэтилфосфорамидит (2.68 мл, 8.096 ммоль) добавили к реакционной смеси при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь погасили с помощью раствора ТВНР (1.3 мл) при 0°C, перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавили насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×50 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения OP. Неочищенное соединение (1.1 г с 75% ВЭЖХ чистота) очистили посредством колоночной хроматографии с последующей ВЭЖХ с получением 2 (380 мг, 0.379, 19%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.15 (dd, J=8.5, 1.4 Гц, 1H), 7.94 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.71 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.62 (dd, J=9.1, 2.7 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.39-7.23 (1H, 10H), 7.22-7.08 (m, 6H), 7.02 (t, J=7.6 Гц, 1H), 5.71 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.11 (br d, J=14.6 Гц, 1H), 4.97-4.87 (m, 2H), 4.87-4.78 (m, 2H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 8H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.35 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.77 (t, J=7.2 Гц, 3H).

(+)-(2S,3S)-3-(4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил дигидрофосфат (128)



К перемешанному раствору соединения OP (380 мг, 0.379 ммоль) в EtOH (30 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (190 мг) при комнатной температуре и перемешивали в течение 4 ч в атмосфере водорода (давление баллона). Развитие реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь отфильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток промыли н-пентаном с получением 128 (250 мг, 0.304 ммоль, 80%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9.02 (s, 1H), 8.80 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (d, J=2.9 Гц, 1H), 8.06 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.63 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.60 (d, J=3.0 Гц, 1H), 7.50 (dd, J=8.3, 0.6 Гц, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.08-6.93 (m, 2H), 5.80 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.23 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 8H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.88-1.81 (m,

1H), 1.42 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.87 (t, J=7.3 Гц, 3H);

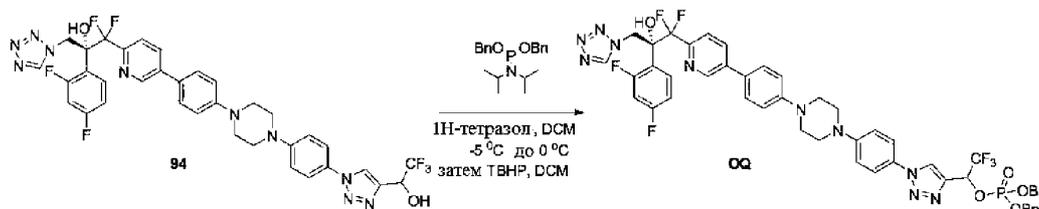
³¹P ЯМР (400 МГц, CD₃OD): -δ 0.56 (s);

MS (ESI): m/z 822.8 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 95.09%; оптическое вращение [α]_D¹⁹: +14.68 (c=0.1% в MeOH).

Пример 129.

1-(1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2,2-трифторэтил дигидрофосфат (129).

Дибензил (1-(1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2,2-трифторэтил)фосфат (OQ)

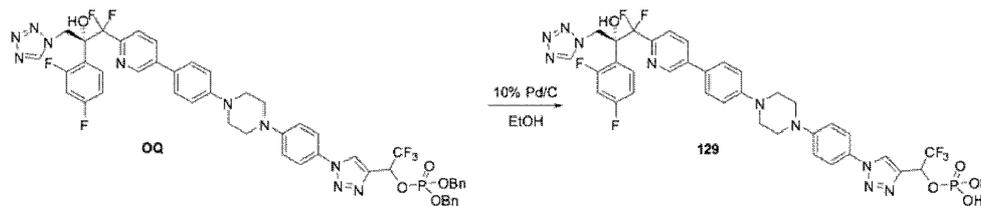


К перемешанному раствору 94 (200 мг, 0.26 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл) в атмосфере аргона добавили 1H-тетразол (91 мг, 1.32 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем дибензильдиизопропилфосфориамидит (0.34 мл, 1.06 ммоль) добавили к реакционной смеси при (-5)-0°C. Реакционную смесь медленно нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC; затем реакционную смесь погасили с помощью раствора ТВНР (1 мл) при (-5)-0°C, перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавили насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очистили посредством колоночной хроматографии с последующей ВЭЖХ с получением OQ (50 мг, 0.049, 18% общий выход) в виде бесцветного полутвердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.2, 2.1 Гц, 1H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.49 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.38-7.23 (m, 10H), 7.24-7.12 (m, 8H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.30-6.37 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.17-5.09 (m, 3H), 5.01 (d, J=14.8 Гц, 1H), 3.43 (s, 8H);

³¹P ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ -1.93 (s).

1-(1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,2,2-трифторэтил дигидрофосфат (129)



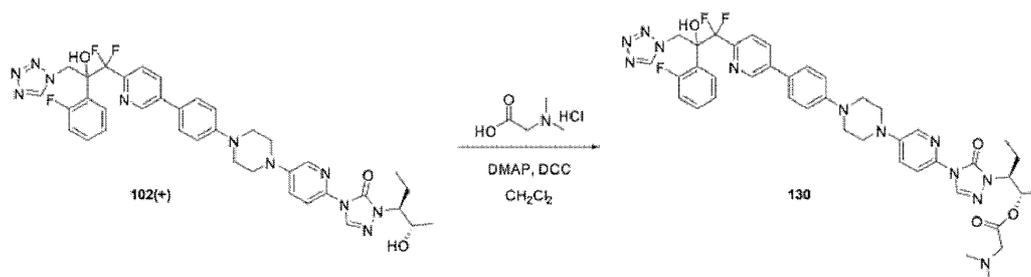
К перемешанному раствору соединения OQ (50 мг, 0.049 ммоль) в EtOH (10 мл) в атмосфере аргона добавили 10% Pd/C (30 мг) при комнатной температуре и перемешивали в течение 4 ч в атмосфере водорода (50 пси). Развитие реакции контролировали посредством TLC/LC-MS; реакционную смесь отфильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток промыли н-пентаном с получением 129 (10 мг, 0.011 ммоль, 22%) в виде твердого вещества грязновато-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.3 Гц, 1H), 7.77 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.67 (dd, J=9.3, 3.0 Гц, 2H), 7.52 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 4H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 5.96-5.87 (m, 1H), 5.67 (d, J=14.6 Гц, 1H), 5.19 (d, J=14.6 Гц, 1H), 3.43 (s, 8H);

MS (ESI): m/z 835.3 [M+H]⁺; ВЭЖХ: 90.63%; оптическое вращение [α]_D²⁰: +15.04 (c=0.1% в MeOH).

Пример 130.

(+)-(2S,3S)-3-(4-(5-(4-(4-(6-((R)-1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ил диметилглицинат (130)



К перемешанному раствору 102(+) (50 мг, 0.06 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) в атмосфере аргона добавили диметилглицин гидрохлорид (10 мг, 0.07 ммоль), диметиламинопиридин (12.4 мг, 0.10 ммоль) и DCC (21 мг, 0.10 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 ч. Развитие реакции контролировали посредством TLC; реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (2×50 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очистили посредством препаративной ВЭЖХ с получением 130 (15 мг, 0.02 ммоль, 27%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.77 (s, 1H), 8.75 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.93 (dd, $J=8.2, 2.2$ Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.41 (dd, $J=9.1, 2.8$ Гц, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.08 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 5.67 (d, $J=14.2$ Гц, 1H), 5.39-5.32 (m, 1H), 5.18 (d, $J=14.2$ Гц, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.93-3.77 (m, 2H), 3.53-3.36 (m, 8H), 2.90 (s, 6H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.38 (d, $J=6.5$ Гц, 3H), 0.90 (t, $J=7.3$ Гц, 3H);

LC-MS: 827.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ при 3.36 RT (92.2% чистота); ВЭЖХ: 93.66%.

Пример 131. Активность металлофермента.

А. Минимальная ингибирующая концентрация (МИС).

Противогрибковую эффективность тестируемых соединений измерили с применением *in vitro* анализа на основе микроразведения в бульоне при условиях исследования, описанных в Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI M27-A2).

Тестируемые соединения растворили в 100% DMSO, полностью суспендировали посредством обработки ультразвуком или встряхивания, разбавили посредством 2-кратных серийных титрований в одной и той же среде, с получением в общей сложности 11 тестируемых концентраций. Аликвоту по 4 мкл каждого разведения добавили к 196 мкл среды RPMI-1640 + MOPS, высеваемой суспензией *S. albicans* (ATCC 90028) в лунках 96-луночного планшета (количество грибковых клеток: от 1×10^6 до 1×10^1 колониеобразующих единиц на мл). Конечный объем составлял 200 мкл в каждой лунке, а конечная концентрация DMSO составляла 2 процента. Инокулированные планшеты инкубировали в течение 2 дней при 36°C. После инкубации, тестируемые планшеты оценили визуально, и лунки оценили на рост, чтобы определить минимальную ингибирующую концентрацию. Тестируемый диапазон концентраций соединений составлял 8-0.0078 мкг/мл, и МИС сообщалась как концентрация, при которой рост существенно сокращался (около 50% уменьшение). Каждое тестируемое вещество оценивали дважды. Среда-контроль и активный контрольный агент (например, посаконазол) применялись в качестве бланкового и положительного контролей, соответственно.

МИС для *A. fumigatus* определяли при 100% ингибировании роста согласно руководству CLSI в диапазоне концентраций 8-0.0078 мкг/мл (CLSIM38-A2).

Результаты: противогрибковая активность.

| Номер примера | <i>Candida albicans</i> MIC (мг/мл) | <i>Aspergillus fumigatus</i> MIC (мг/мл) | Номер примера | <i>Candida albicans</i> MIC (мг/мл) | <i>Aspergillus fumigatus</i> MIC (мг/мл) |
|---------------|--|---|---------------|--|---|
| 1 | ≤0.0078 0.010 | – 0.25 – 1.0 | 67 | ≤0.0078 – 0.010 | 0.062 – 0.25 |
| 2 | ≤0.0078 0.010 | – 0.25 – 1.0 | 68 | ≤0.0078 – 0.010 | 0.25 – 1.0 |
| 3 | ≤0.0078 0.010 | – 0.25 – 1.0 | 69 | 0.010 – 0.10 | >8 |
| 4 | 0.010 – 0.10 | 0.25 – 1.0 | 70 | 0.010 – 0.10 | 0.25 – 1.0 |
| 5 | ≤0.0078 0.010 | – 0.25 – 1.0 | 71 | ≤0.0078 – 0.010 | 0.25 – 1.0 |
| 6 | ≤0.0078 0.010 | – 0.25 – 1.0 | 72 | ≤0.0078 – 0.010 | 0.25 – 1.0 |
| 6-Fr-I | 0.010 – 0.10 | 0.25 – 1.0 | 73 | ≤0.0078 – 0.010 | >8 |
| 6-Fr-II | ≤0.0078 0.010 | – 0.25 – 1.0 | 74 | ≤0.0078 – 0.010 | >8 |
| 7 | ≤0.0078 0.010 | – 0.25 – 1.0 | 75 | ≤0.0078 – 0.010 | 0.062 – 0.25 |
| 8 | ≤0.0078 0.010 | – 0.25 – 1.0 | 76 | ≤0.0078 – 0.010 | >8 |
| 9 | ≤0.0078 0.010 | – >8 | 77 | 0.010 – 0.10 | 0.25 – 1.0 |
| 10 | ≤0.0078 0.010 | – >8 | 78 | 0.010 – 0.10 | >8 |
| 11 | ≤0.0078 0.010 | – 0.25 – 1.0 | 79 | ≤0.0078 – 0.010 | 0.25 – 1.0 |
| 12 | ≤0.0078 0.010 | – 0.25 – 1.0 | 80 | ≤0.0078 – 0.010 | >8 |
| 13 | ≤0.0078 0.010 | – 0.25 – 1.0 | 81 | ≤0.0078 – 0.010 | 0.25 – 1.0 |

038421

| | | | | | | |
|-----------------|------------------------|---|--------------|--------------|-----------------------|--------------|
| 1 | ≤ 0.0078 0.010 | - | 0.25 - 1.0 | 67 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.062 - 0.25 |
| 2 | ≤ 0.0078 0.010 | - | 0.25 - 1.0 | 68 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 - 1.0 |
| 3 | ≤ 0.0078 0.010 | - | 0.25 - 1.0 | 69 | 0.010 - 0.10 | >8 |
| 4 | 0.010 - 0.10 | | 0.25 - 1.0 | 70 | 0.010 - 0.10 | 0.25 - 1.0 |
| 13-Fr-I | ≤ 0.0078 0.010 | - | 0.062 - 0.25 | 82 | 0.010 - 0.10 | 0.062 - 0.25 |
| 13-Fr-II | ≤ 0.0078 0.010 | - | 0.062 - 0.25 | 83 | 0.010 - 0.10 | 0.25 - 1.0 |
| 14 | 0.010 - 0.10 | | >8 | 84(+) | >8 | 1.0 - 4.0 |
| 15(-) | 0.10 - 1.0 | | >8 | 85(+) | 0.10 - 1.0 | >8 |
| 15(+) | ≤ 0.0078 0.010 | - | 0.25 - 1.0 | 86 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 - 1.0 |
| 16 | ≤ 0.0078 0.010 | - | 0.25 - 1.0 | 87 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.062 - 0.25 |
| 17 | ≤ 0.0078 0.010 | - | 1.0 - 4.0 | 88 | 0.010 - 0.10 | >8 |
| 18 | ≤ 0.0078 0.010 | - | >8 | 89 | 0.010 - 0.10 | 0.25 - 1.0 |
| 19 | ≤ 0.0078 0.010 | - | >8 | 90 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | >8 |
| 20 | ≤ 0.0078 0.010 | - | 1.0 - 4.0 | 91 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 - 1.0 |
| 21 | 0.010 - 0.10 | | 0.25 - 1.0 | 92 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 - 1.0 |
| 22 | ≤ 0.0078 0.010 | - | 0.25 - 1.0 | 93 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 - 1.0 |

038421

| | | | | | | |
|-----------|-----------------------------|---|------------|-----------------|-----------------------|--------------|
| 1 | $\frac{\leq 0.0078}{0.010}$ | - | 0.25 - 1.0 | 67 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.062 - 0.25 |
| 2 | $\frac{\leq 0.0078}{0.010}$ | - | 0.25 - 1.0 | 68 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 - 1.0 |
| 3 | $\frac{\leq 0.0078}{0.010}$ | - | 0.25 - 1.0 | 69 | 0.010 - 0.10 | >8 |
| 4 | 0.010 - 0.10 | | 0.25 - 1.0 | 70 | 0.010 - 0.10 | 0.25 - 1.0 |
| 23 | $\frac{\leq 0.0078}{0.010}$ | - | >8 | 94 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 - 1.0 |
| 24 | $\frac{\leq 0.0078}{0.010}$ | - | >8 | 94-Fr-I | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 - 1.0 |
| 25 | $\frac{\leq 0.0078}{0.010}$ | - | 0.25 - 1.0 | 94-Fr-II | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 - 1.0 |
| 26 | $\frac{\leq 0.0078}{0.010}$ | - | 0.25 - 1.0 | 95 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 - 1.0 |
| 27 | 0.010 - 0.10 | | >8 | 96 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 - 1.0 |
| 28 | $\frac{\leq 0.0078}{0.010}$ | - | >8 | 97 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 - 1.0 |
| 29 | 0.010 - 0.10 | | >8 | 98 | 0.010 - 0.10 | >8 |
| 30 | $\frac{\leq 0.0078}{0.010}$ | - | 0.25 - 1.0 | 99 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 - 1.0 |
| 32 | 0.10 - 1.0 | | 0.25 - 1.0 | 100 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 - 1.0 |
| 33 | 0.010 - 0.10 | | 1.0 - 4.0 | 101 | 0.10 - 1.0 | >8 |
| 34 | $\frac{\leq 0.0078}{0.010}$ | - | 0.25 - 1.0 | 102(-) | 0.10 - 1.0 | >8 |
| 35 | $\frac{\leq 0.0078}{0.010}$ | - | 0.25 - 1.0 | 102(+) | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 - 1.0 |

038421

| | | | | | | |
|--------------|------------------------|---|--------------|---------------|-----------------------|--------------|
| 1 | ≤ 0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | 67 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.062 – 0.25 |
| 2 | ≤ 0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | 68 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 – 1.0 |
| 3 | ≤ 0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | 69 | 0.010 – 0.10 | >8 |
| 4 | 0.010 – 0.10 | | 0.25 – 1.0 | 70 | 0.010 – 0.10 | 0.25 – 1.0 |
| 36 | ≤ 0.0078 0.010 | - | >8 | 103 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.062 – 0.25 |
| 37 | 0.010 – 0.10 | | >8 | 104 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 – 1.0 |
| 38(-) | 0.10 – 1.0 | | >8 | 105 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | >8 |
| 38(+) | ≤ 0.0078 0.010 | - | 0.062 – 0.25 | 106(+) | >8 | >8 |
| 39 | 0.010 – 0.10 | | 0.25 – 1.0 | 107 | >8 | >8 |
| 40 | ≤ 0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | 108(-) | >8 | >8 |
| 41 | ≤ 0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | 108(+) | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 – 1.0 |
| 42 | ≤ 0.0078 0.010 | - | >8 | 109(-) | 0.10 – 1.0 | 1.0 – 4.0 |
| 43 | ≤ 0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | 109(+) | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 – 1.0 |
| 44 | ≤ 0.0078 0.010 | - | 1.0 – 4.0 | 110(-) | >8 | >8 |
| 45 | ≤ 0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | 110(+) | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 – 1.0 |
| 46 | ≤ 0.0078 0.010 | - | >8 | 111 | $\leq 0.0078 - 0.010$ | 0.25 – 1.0 |

| | | | | | | |
|-------|------------------|---|--------------|--------|-----------------|--------------|
| 1 | ≤0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | 67 | ≤0.0078 – 0.010 | 0.062 – 0.25 |
| 2 | ≤0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | 68 | ≤0.0078 – 0.010 | 0.25 – 1.0 |
| 3 | ≤0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | 69 | 0.010 – 0.10 | >8 |
| 4 | 0.010 – 0.10 | | 0.25 – 1.0 | 70 | 0.010 – 0.10 | 0.25 – 1.0 |
| 47 | 0.010 – 0.10 | | 0.25 – 1.0 | 115 | >8 | >8 |
| 48 | 0.010 – 0.10 | | 0.25 – 1.0 | 116 | >8 | >8 |
| 49 | 0.010 – 0.10 | | 0.062 – 0.25 | 117 | >8 | >8 |
| 50 | 0.010 – 0.10 | | 0.25 – 1.0 | 118 | ≤0.0078 – 0.010 | 0.25 – 1.0 |
| 51 | ≤0.0078 0.010 | - | 1.0 – 4.0 | 119(-) | 0.10 – 1.0 | >8 |
| 52 | ≤0.0078 0.010 | - | 0.062 – 0.25 | 119(+) | ≤0.0078 – 0.010 | 0.25 – 1.0 |
| 53 | 0.010 – 0.10 | | 0.062 – 0.25 | 120(-) | 0.010 – 0.10 | 0.25 – 1.0 |
| 54 | 0.010 – 0.10 | | 0.062 – 0.25 | 120(+) | ≤0.0078 – 0.010 | 0.062 – 0.25 |
| 55 | 0.010 – 0.10 | | 0.062 – 0.25 | 121(-) | 0.10 – 1.0 | >8 |
| 56 | 0.010 – 0.10 | | 0.25 – 1.0 | 121(+) | ≤0.0078 – 0.010 | 0.25 – 1.0 |
| 57 | 0.010 – 0.10 | | 0.25 – 1.0 | 122(-) | 1.0 – 8.0 | >8 |
| 58 | ≤0.0078 0.010 | - | 0.062 – 0.25 | 122(+) | ≤0.0078 – 0.010 | 0.25 – 1.0 |
| 59 | ≤0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | 123(-) | 0.010 – 0.10 | 0.25 – 1.0 |
| 60 | ≤0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | 123(+) | 0.010 – 0.10 | 0.062 – 0.25 |
| 1 | ≤0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | 67 | ≤0.0078 – 0.010 | 0.062 – 0.25 |
| 2 | ≤0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | 68 | ≤0.0078 – 0.010 | 0.25 – 1.0 |
| 3 | ≤0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | 69 | 0.010 – 0.10 | >8 |
| 4 | 0.010 – 0.10 | | 0.25 – 1.0 | 70 | 0.010 – 0.10 | 0.25 – 1.0 |
| 61 | 0.010 – 0.10 | | 0.25 – 1.0 | 124 | 0.010 – 0.10 | 0.25 – 1.0 |
| 62 | ≤0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | 125 | >8 | >8 |
| 63(+) | 0.010 – 0.10 | | 0.062 – 0.25 | 126 | 1.0 – 8.0 | >8 |
| 64(+) | 0.010 – 0.10 | | 0.25 – 1.0 | 127 | 0.10 – 1.0 | >8 |
| 65 | ≤0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | | | |
| 66 | ≤0.0078 0.010 | - | 0.25 – 1.0 | | | |

Пример 132. Активность в отношении сигнального пути hedgehog.

Клетки Gli Reporter-NIN3T3 сигнального пути hedgehog культивировали в среде в DMEM с 10% телячьей сыворотки, 1% Penn-strep, 500 мг/мл Geneticin.

Для проведения анализ репортерного гена люциферазы Gli клетки Gli Reporter -NIN3T3 высевали при 25000 клеток на лунку в белый 96-луночный микропланшет с прозрачным дном в 100 мкл среды для роста. Клетки инкубировали при 37°C и 5% CO₂ всю ночь. На следующий день удалили среду из лунок и добавили 45 мкл разбавленного ингибитора в среду для анализа (Opti-MEM Reduced Serum Medium + 0,5% телячьей сыворотки + 1% незаменимых аминокислот + 1 мМ Na-пирувата + 10 мМ HEPES + 1% Pen/Strep) на лунку. Инкубировали клетки при 37°C в CO₂ инкубаторе в течение 2 ч. Затем добавили 5

мкл разбавленного mShh в средние для анализа в лунки (конечная концентрация [mShh]=1 мкг/мл). Добавили 50 мкл среды для анализа в бесклеточные контрольные лунки. Клетки обрабатывали в течение 27 ч. После обработки клетки лизировали, и люциферазный анализ проводили с использованием системы анализа люциферазы ONE-Step luciferase: добавляли 50 мкл реагента One-Step Luciferase на лунку и встряхивали при комнатной температуре в течение ~ 30 минут. Люминесценцию измеряли с использованием люминометра (микропланшетный ридер BioTek Synergy™ 2). Соединения согласно настоящему изобретению активны для блокады передачи сигнального пути hedgehog.

Результаты: ингибирующая активность в отношении сигнального пути hedgehog.

| Номер примера | Hedgehog IC ₅₀ (мМ) |
|---------------|--------------------------------|
| 12 | 0.4 |
| 20 | 0.19 |
| 28 | 0.58 |
| 36 | 0.85 |
| 38 | 0.038 |
| 38(-) | 0.059 |
| 38(+) | 0.12 |
| 63(+) | 0.15 |
| 64(+) | 0.16 |
| 84(+) | 0.46 |
| 85(+) | 0.253 |
| 101 | 0.217 |
| 106(+) | 0.31 |
| 107 | 0.27 |
| 115 | 0.51 |
| 116 | 0.16 |
| 117 | 0.092 |
| 125 | 0.092 |
| 126 | 0.19 |
| 127 | 0.02 |

Включение посредством ссылки.

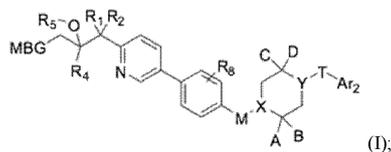
Содержания всех ссылочных источников (включая литературные источники, выданные патенты, опубликованные заявки на выдачу патента и совместно рассматриваемые патентные заявки), процитированные в настоящем изобретении, таким образом, определено включены в настоящую заявку в их полном объеме посредством ссылки.

Эквиваленты.

Специалистам в данной области техники очевидны или они могут установить, без проведения дополнительных рутинных экспериментов, множество эквивалентов конкретных вариантов выполнения описанного в настоящем изобретении изобретения. Такие эквиваленты, как подразумевается, охватываются приложенной формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его соль



в котором MBG представляет собой тетразолил;

R₁ представляет собой гало или C₁₋₃-алкил;

R₂ представляет собой гало или C₁₋₃-алкил;

R₄ представляет собой C₆-арил, замещенный 1 или 2 независимыми заместителями R₆;

R₅ представляет собой H или C₁₋₃-алкил;

R₆ независимо представляет собой гало;

R₈ представляет собой водород или гало;

M представляет собой -(CH₂)_n- или -(C=O)-;

о равно 0 или 1;

T представляет собой $-(CH_2)_s-$ или $-(C=O)-$;

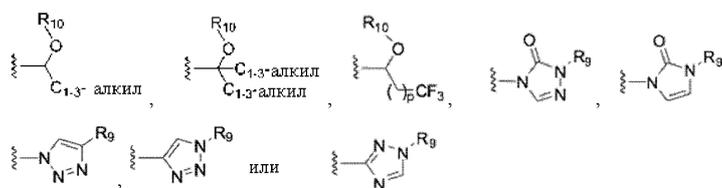
s равно 0 или 1;

X и Y представляют собой CR_9 или N;

A и B, каждый, представляют собой водород; или A, B и атом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

C и D, каждый, представляют собой водород; или C, D и атом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

Ar_2 представляет собой C_6 -арил или C_{5-6} -азотсодержащий гетероарил, C_{3-9} -азотсодержащий гетероциклоалкил, замещенные 0 или 1 независимыми заместителями R_9 , циано, гало, NH_2 , C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галоалкокси,



r равно 0, 1, 2 или 3;

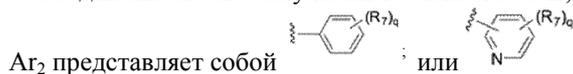
R_9 представляет собой C_{1-6} -алкил, гидроксил-замещенный C_{1-6} -алкил, гало-замещенный C_{1-6} -алкил, гидроксил-замещенный C_{1-6} -галоалкил или водород; и

R_{10} представляет собой H или C_{1-3} -алкил.

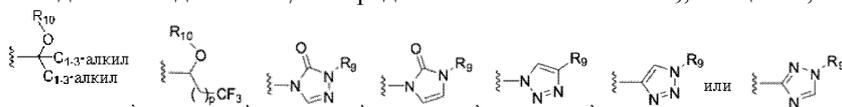
2. Соединение по п.1, где o и s, каждое, равны 0.

3. Соединение по п.1 или 2, где A, B, C и D, каждый, представляют собой водород.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его соль, в котором



где каждый R_7 представляет собой R_9 , циано, гало, NH_2 ,



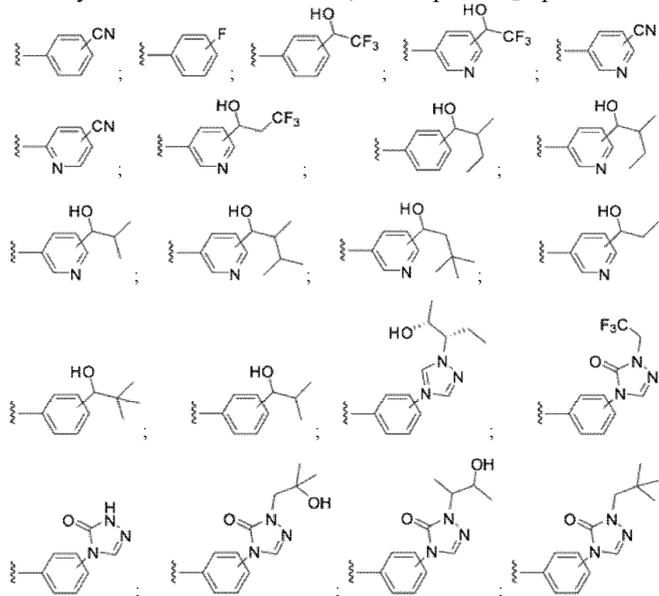
r равно 0 или 1;

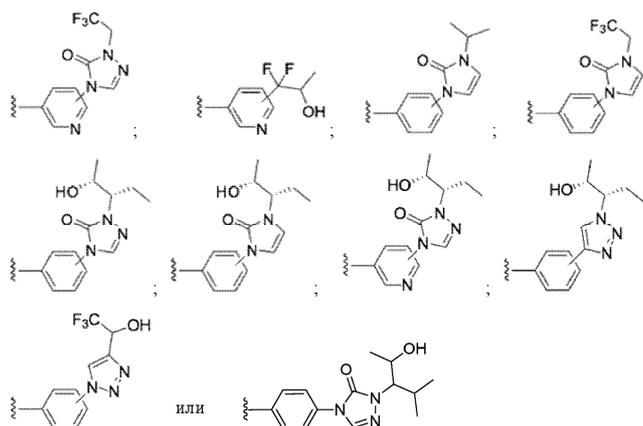
q равно 0 или 1;

R_9 представляет собой C_{1-6} -алкил, гидроксил-замещенный C_{1-6} -алкил, гало-замещенный C_{1-6} -алкил, гидроксил-замещенный C_{1-6} -галоалкил или водород; и

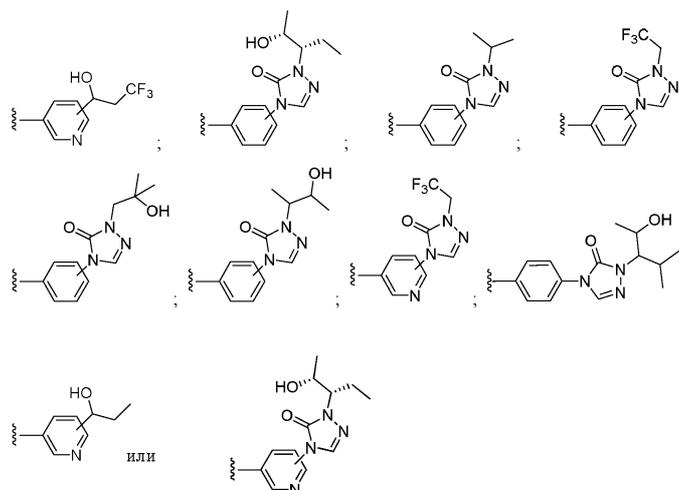
R_{10} представляет собой H или C_{1-3} -алкил.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его соль, в котором Ar_2 представляет собой





6. Соединение по любому из пп.1-5 или его соль, в котором Ar_2 представляет собой



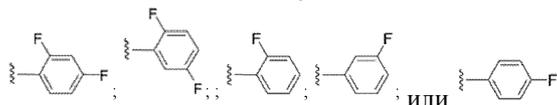
7. Соединение по любому из пп.1-6 или его соль, в котором R_1 представляет собой фтор.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его соль, в котором R_2 представляет собой фтор.

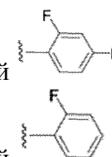
9. Соединение по любому из пп.1-8 или его соль, в котором R_1 и R_2 представляют собой фтор.

10. Соединение по любому из пп.1-9 или его соль, в котором R_4 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями фтор.

11. Соединение по любому из пп.1-10 или его соль, в котором R_4 представляет собой



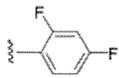
12. Соединение по любому из пп.1-11 или его соль, в котором R_4 представляет собой



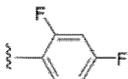
13. Соединение по любому из пп.1-12 или его соль, в котором R_4 представляет собой

14. Соединение по любому из пп.1-13 или его соль, в котором оба X и Y представляют собой N.

15. Соединение по любому из пп.1-12 или его соль, в котором R_1 представляет собой фтор; R_2 пред-

ставляет собой фтор; R_4 представляет собой ; R_5 представляет собой водород и MBG представляет собой 1-тетразолил.

16. Соединение по п.15 или его соль, в котором R_1 представляет собой фтор; R_2 представляет собой

фтор; R_4 представляет собой ; R_5 представляет собой водород; X и Y представляют собой N и MBG представляет собой 1-тетразолил.

17. Соединение по любому из пп.1-11, 13 или его соль, в котором R_1 представляет собой фтор; R_2

представляет собой фтор; R_4 представляет собой ; R_5 представляет собой водород и MBG пред-

ставляет собой 1-тетразолил.

18. Соединение по п.17 или его соль, в котором R₁ представляет собой фтор; R₂ представляет собой

фтор; R₄ представляет собой ; R₅ представляет собой водород; X и Y представляют собой N и MBG представляет собой 1-тетразолил.

19. Соединение, выбранное из:

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (1);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (2);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (3);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-1-(5-(4-(4-(3-фтор-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (5);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (6);

(R)-5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиколинитрил (7);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-фторбензонитрил (8);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил (11);

(R)-6-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)никотинитрил (12);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (13);

(+)-2-(2,5-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (15(+));

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)-1-(5-(4-(4-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (16);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (22);

(R)-4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)-2-оксопиперазин-1-ил)бензонитрил (25);

(R)-4-(1-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-4-ил)бензонитрил (26);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(5-(4-(4-(4-((диметиламино)метил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ол (30);

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (34);

(R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (35);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидрокси-пентан-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (38(+));

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метилпропан-1-ол (40);

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-метилбутан-1-ол (41);

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,2-диметилпропан-1-ол (43);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол (45);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-изопропил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (52);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (58);

1-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-метилбутан-1-ол (59);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (60);

гидроксиэтил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (110(+));

(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1Н-тетразол-1-ил)-1-(5-(4-(4-(6-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (111);

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3-диметилбутан-1-ол (118);

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (119(+));

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (120(+));

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (121(+));

(+)-1-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (122(+));

или его соль.

20. Соединение по п.19, выбранное из:

1-(5-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол (13);

(+)-4-(4-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-((2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-он (38(+));

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-изопропил-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-он (52);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-он (58);

(R)-4-(4-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-он (67);

4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(3-гидроксибутан-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-он (75);

(R)-4-(5-(4-(4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-он (87);

(+)-4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-(2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-он (102(+));

4-(4-(4-(4-(6-((R)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-4-метилпентан-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-он (103);

или его соль.

21. Соединение по п.20, выбранное из (+)-4-(5-(4-(4-(6-(1,1-дифтор-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-(2S,3S)-2-гидроксипентан-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-он (102(+)); или его соль.

22. Способ ингибирования активности металлофермента, включающий контакт соединения формулы (I) по любому из пп.1-21 или его соли с металлоферментом.

23. Способ по п.22, в котором контакт осуществляется *in vivo*.

24. Способ по п.22, в котором контакт осуществляется *in vitro*.

25. Способ по п.22, в котором металлофермент содержит атом металла, который является железом, цинком, гем-железом, марганцем, магнием, сульфидным кластером железа, никелем, молибденом или медью.

26. Способ по п.22, в котором металлофермент является членом класса ферментов, выбранного из семейства цитохрома P450, гистондеацетилаз, матриксных металлопротеиназ, фосфодиэстераз, циклооксигеназ, углеродных ангидраз и синтаз оксида азота.

27. Способ по п.22, в котором металлоферментом является ланостеролдеметилаза (CYP51).

28. Способ по п.22, дополнительно включающий введение соединения формулы (I) по любому из пп.1-21 или его соли субъекту.

29. Способ по п.22, в котором соединение формулы (I) идентифицируется как имеющее диапазон активности против *S. albicans* MIC < 1.0 мкг/мл и *A. fumigatus* MIC ≤ 64 мкг/мл.

30. Способ модуляции активности металлофермента у субъекта, включающий контакт субъекта с соединением формулы (I) по любому из пп.1-21 или его солью в количестве и при условиях, достаточных

для модуляции активности металлофермента.

31. Способ лечения субъекта, страдающего от металлофермент-опосредованного заболевания или нарушения или подверженного ему, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп.1-21 или его соли.

32. Способ по п.31, в котором заболеванием или нарушением является системная грибковая инфекция или онкомикоз.

33. Композиция для лечения или профилактики металлофермент-опосредованного заболевания или нарушения в или на растении, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-21 или его соль и сельскохозяйственно приемлемый носитель.

34. Способ лечения или профилактики металлофермент-опосредованного заболевания или нарушения в или на растении, включающий контакт соединения формулы (I) по любому из пп.1-21 или его соли с растением или семенами.

35. Способ ингибирования активности металлофермента в микроорганизме на растении, включающий контакт соединения формулы (I) по любому из пп.1-21 или его соли с растением или семенами.

36. Способ лечения или профилактики грибкового заболевания или нарушения в или на растении, включающий контакт соединения формулы (I) по любому из пп.1-21 или его соли с растением или семенами.

37. Способ лечения или профилактики грибкового роста в или на растении, включающий контакт соединения формулы (I) по любому из пп.1-21 или его соли с растением или семенами.

38. Способ ингибирования микроорганизмов в или на растении, включающий контакт соединения формулы (I) по любому из пп.1-21 или его соли с растением или семенами.

39. Композиция для лечения или профилактики системного грибкового заболевания или онкомикоза, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-21 или его соль и фармацевтически приемлемый носитель.

40. Способ лечения субъекта, страдающего от системного грибкового заболевания или онкомикоза или подверженного ему, включающий введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп.1-21 или его соли.

41. Способ по п.40, в котором системное грибковое заболевание или онкомикоз связано с одним или более следующими патогенными грибами: *Absidia corymbifera*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Arthroderma benhamiae*, *Arthroderma fulvum*, *Arthroderma gypseum*, *Arthroderma incurvatum*, *Arthroderma otae*, *Arthroderma vanbreuseghemii*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida pelliculosa*, *Cladophialophora carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Cunninghamella* sp., *Epidermophyton floccosum*, *Exophiala dermatitidis*, *Filobasidiella neoformans*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fusarium solani*, *Geotrichum candidum*, *Histoplasma capsulatum*, *Hortaea werneckii*, *Isatschenkia orientalis*, *Madurella grisea*, *Malassezia fur fur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia pachydermatis*, *Malassezia restricta*, *Malassezia slooffiae*, *Malassezia sympodialis*, *Microsporium canis*, *Microsporium fulvum*, *Microsporium gypseum*, *Mucor circinelloides*, *Nectria haematococca*, *Paecilomyces variotii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Pichia anomala*, *Pichia guilliermondii*, *Pneumocystis carinii*, *Pseudallescheria boydii*, *Rhizopus oryzae*, *Rhodotorula rubra*, *Scedosporium apiospermium*, *Schizophyllum commune*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon cutaneum*, *Trichosporon inkin*, *Trichosporon mucoides*.

42. Способ по п.40, в котором нарушением или заболеванием является аспергиллез, бластомикоз, кандидоз, хромомикоз, кокцидиоидомикоз, криптококкоз, дерматомикоз, гистоплазмоз, кератомикоз, лобомикоз, малассезиозная инфекция, мукороз, паракокцидиоидомикоз, *Penicillium marneffeii* инфекция, феогифомикоз, плазмноклеточная пневмония или риноспоридиоз.

43. Способ по п.40, в котором заболеванием или нарушением является болезнь Чагаса (род *Trypanosoma*), африканский трипаносомоз (род *Trypanosoma*), лейшманиоз (род *Leishmania*), туберкулез (род *Mycobacterium*), проказа (род *Mycobacterium*), малярия (род *Plasmodium*), лишай (керион, дерматофития туловища, дерматофития стопы, *tonsurans*, разноцветный лишай).

44. Способ по п.40, в котором субъектом является животное, отличное от человека.

