

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392898 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.29

(22) Дата подачи заявки
2022.04.13

(51) Int. Cl. A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕТЕРОАРИЛАМИНОПРОПАНОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
ЛТА4Н

(31) PCT/CN2021/087655; 63/311,231

(32) 2021.04.16; 2022.02.17

(33) CN; US

(86) PCT/IB2022/053454

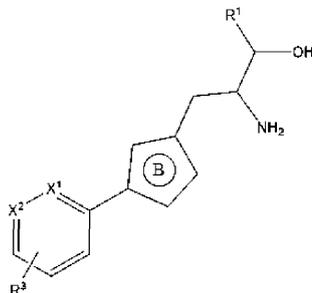
(87) WO 2022/219546 2022.10.20

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Кордиковски Андреас (CH), Лю
Юйган (US), Люенд Райнер Мартин,
Маркерт Кристиан, Мильтц
Вольфганг, Рен Тилль, Шпанка
Карстен, Тома Гебхард (CH), Се Тянь
(CN)

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

(57) Изобретение относится к ингибиторам лейкотриен-А4-гидролазы (ЛТА4Н) формулы (I), для применения в лечении различных заболеваний.



A1

202392898

202392898

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578814EA/023

ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕТЕРОАРИЛАМИНОПРОПАНОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ LTA4H

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или к их фармацевтически приемлемым солям и к их применению для ингибирования LTA₄H. Следовательно, соединения настоящего изобретения могут быть полезны в лечении заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с LTA₄H. Такие заболевания и/или расстройства включают, например, воспалительные и аутоиммунные расстройства и воспаление легких и дыхательных путей. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим составам, содержащим указанные новые производные гетероариламинопропанола формулы (I), способам применения указанных соединений для лечения различных заболеваний и расстройств и способам получения указанных новых соединений.

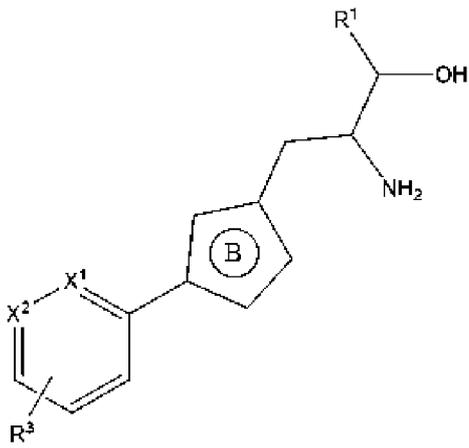
ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Лейкотриен-А₄ гидролаза (LTA₄H) катализирует гидролиз LTA₄ с образованием LTB₄. LTB₄ стимулирует ряд провоспалительных реакций, например, когда вовлечен хемотаксис лейкоцитов или происходит высвобождение цитокинов. Кроме того, ингибирование LTA₄H повышает биосинтез противовоспалительного, про-разрешающего липоксина А₄, что может способствовать разрешению (завершению) хронического воспаления. Следовательно, ингибирование LTA₄H может быть полезным при заболеваниях, при которых хроническое, неразрешенное воспаление может быть критическим компонентом в патологии и, по-видимому, охватывает широкий спектр аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении представлены соединения, их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические составы на их основе и их комбинации, причем эти соединения представляют собой ингибиторы LTA₄H. В данном изобретении также предложены способы лечения заболеваний и/или нарушений, опосредованных LTA₄H, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибиторов LTA₄H.

В данном документе описаны разнообразные варианты осуществления настоящего изобретения. В определенных аспектах в данном документе предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



(I) или его фармацевтически приемлемая соль,

где

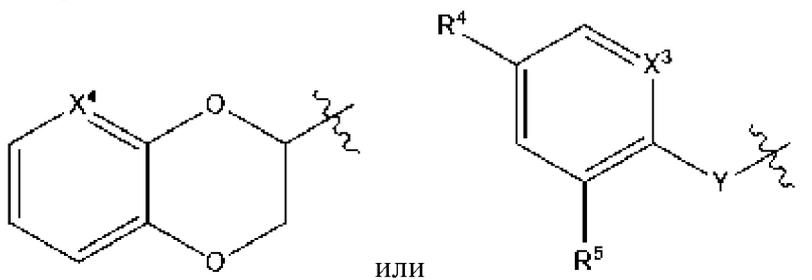
кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил;

R^1 представляет собой H или C_{1-4} алкил,

X^1 представляет собой N или CH,

X^2 представляет собой N или CR^2 , где R^2 представляет собой H или C_{1-4} алкил,

R^3 представляет собой



или

;

X^3 представляет собой N или CH,

X^4 представляет собой N или CH,

Y представляет собой O, NR^a или CH_2 ; и R^a представляет собой H или C_{1-4} алкил,

R^4 выбран из группы, состоящей из галогена, галоген C_{1-4} алкокси-группы, C_{1-4} алкокси-группы, галоген C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, 5-членного гетероарила и C_{1-5} циклоалкила; и

R^5 представляет собой H или галоген.

В другом аспекте изобретения предложен фармацевтический состав, содержащий соединение настоящего изобретения и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом аспекте изобретения предложена комбинация, в частности фармацевтическая комбинация, включающая соединение настоящего изобретения и один или несколько терапевтически активных средств.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На ФИГУРЕ 1А представлен иллюстративный спектр XRPD для соединения из примера 41, обозначенного здесь как форма С.

На ФИГУРЕ 1В представлена иллюстративная кривая ДСК для соединения из примера 41, обозначенного здесь как форма С.

На ФИГУРЕ 1С представлена иллюстративная кривая ТГА для соединения из примера 41, обозначенного здесь как форма С.

На ФИГУРЕ 2А представлен иллюстративный спектр XRPD для соединения из примера 42, обозначенного здесь как форма D.

На ФИГУРЕ 2В представлена иллюстративная кривая ДСК для соединения из примера 42, обозначенного здесь как форма D.

На ФИГУРЕ 2С представлена иллюстративная кривая ТГА для соединения из примера 42, обозначенного здесь как форма D.

На ФИГУРЕ 3А представлен иллюстративный спектр XRPD для соединения из примера 43, обозначенного здесь как форма E.

На ФИГУРЕ 3В представлена иллюстративная кривая ДСК для соединения из примера 43, обозначенного здесь как форма E.

На ФИГУРЕ 3С представлена иллюстративная кривая ТГА для соединения из примера 43, обозначенного здесь как форма E.

На ФИГУРЕ 4А представлен иллюстративный спектр XRPD для соединения из примера 44, обозначенного здесь как форма В.

На ФИГУРЕ 4В представлена иллюстративная кривая ДСК для соединения из примера 44, обозначенного здесь как форма В.

На ФИГУРЕ 4С представлена иллюстративная кривая ТГА для соединения из примера 44, обозначенного здесь как форма В.

На ФИГУРЕ 5А представлен иллюстративный спектр XRPD для соединения из примера 45, обозначенного здесь как форма А.

На ФИГУРЕ 5В представлена иллюстративная кривая ДСК для соединения из примера 45, обозначенного здесь как форма А.

На ФИГУРЕ 5С представлена иллюстративная кривая ТГА для соединения из примера 45, обозначенного здесь как форма А.

На ФИГУРЕ 6А представлен иллюстративный спектр XRPD для соединения из примера 46, обозначенного здесь как форма F.

На ФИГУРЕ 6В представлена иллюстративная кривая ДСК для соединения из примера 46, обозначенного здесь как форма F.

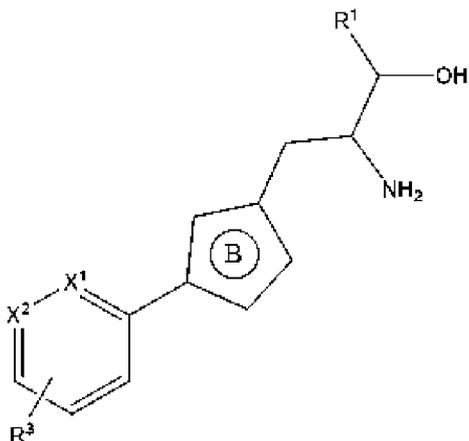
На ФИГУРЕ 6С представлена иллюстративная кривая ТГА для соединения из примера 46, обозначенного здесь как форма F.

Более подробные перечни пиков XRPD для каждой из форм А-F представлены в таблицах ниже, в которых также представлена относительная интенсивность, выраженная в % ($I/I_0 \times 100$). Следует понимать, что на спектрах порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) или на порошковых рентгеновских дифрактограммах присутствует характерные для данного метода отклонения в величинах, измеренных в градусах 2θ ($^\circ 2\theta$), которые вызваны, например, инструментальной погрешностью (включая различия между приборами). В связи с этим следует понимать, что в измерениях пиков XRPD присутствуют отклонения в 2θ , составляющие вплоть до $\pm 0,2^\circ$, и, тем не менее, такие

величины пиков также будут считаться характерными для конкретной твердой формы кристаллических веществ, описанных в данном документе. Также следует понимать, что другие величины, экспериментально измеренные с помощью XRPD и ДСК/ТГА, такие как относительная интенсивность и содержание воды, могут изменяться в зависимости от, например, условий получения образца, и/или хранения, и/или окружающей среды, и тем не менее измеренные величины также будут считаться характерными для конкретной твердой формы кристаллических веществ, описанных в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Таким образом, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I),



(I) или его фармацевтически приемлемая соль,

где

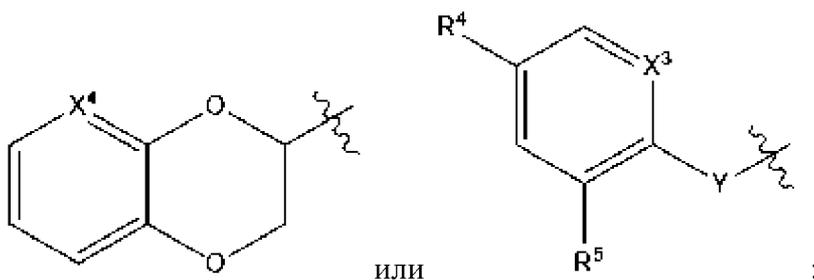
кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил;

R¹ представляет собой H или C₁₋₄алкил,

X¹ представляет собой N или CH,

X² представляет собой N или CR², где R² представляет собой H или C₁₋₄алкил,

R³ представляет собой



X³ представляет собой N или CH,

X⁴ представляет собой N или CH,

Y представляет собой O, NR^a или CH₂; и R^a представляет собой H или C₁₋₄алкил,

R⁴ выбран из группы, состоящей из галогена, галогенC₁₋₄алкокси-группы, C₁₋₄алкокси-группы, галогенC₁₋₄алкила, C₁₋₄алкила, 5-членного гетероарила и C₁₋₅циклоалкила; и

R⁵ представляет собой H или галоген.

Если не указано иное, термин «соединения настоящего изобретения» или «соединение настоящего изобретения» относится к соединениям формулы (I) и их

подформулам (т.е. формулам (IA), (IB), (II)-(V)), и иллюстративным соединениям и их солям, а также всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам и меченым изотопами соединениям (включая замещения дейтерием), а также присущим им фрагментам.

Определения

Используемый в данном документе термин «С₁-С₄алкил» относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту, содержащему до 4 атомов углерода. Если не указано иное, это относится к углеводородным фрагментам, содержащим от 1 до 4 атомов углерода. Типичные примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *изо*-бутил, *трет*-бутил и т.п.

Используемый в данном документе термин «С₁-С₄алкокси-группа» относится к алкил-О-, где алкил определен выше в данном документе. Типичные примеры алкокси-группы включают без ограничения метокси-, этокси-, пропокси-, 2-пропокси-, бутокси-, *трет*-бутокси-группы и т. п. Обычно алкокси-группы содержат от 1 до 4 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода.

Используемый здесь термин «галогенС₁-С₄алкил» относится к С₁-С₄ алкилу, определенному выше, который содержит один или несколько атомов галогена в качестве заместителей. Примеры включают без ограничения трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил, 3-бром-2-фторпропил и 1-бромметил-2-бромэтил.

Используемый здесь термин «галогенС₁-С₄алкокси-группа» относится к С₁-С₄ алкокси-группе, как определено выше, которая содержит один или несколько атомов галогена в качестве заместителей.

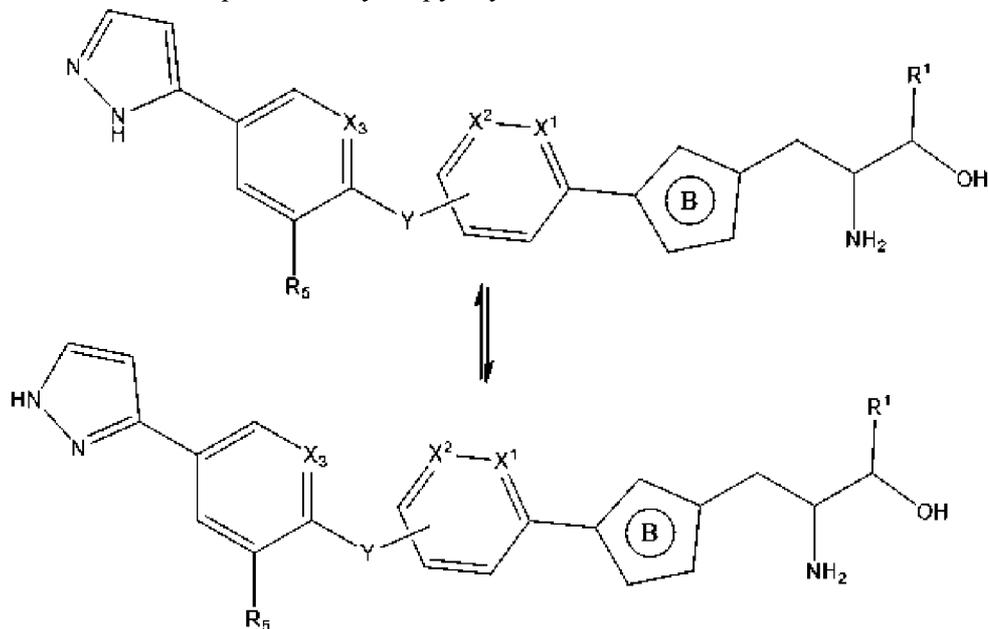
Используемый в данном документе термин «С₃-С₅циклоалкил» относится к насыщенным моноциклическим углеводородным группам из 3-5 атомов углерода. Циклоалкил взаимозаменяемо может также называться карбоциклическим кольцом с дополнительным указанием присутствующего числа атомов углерода. Если не указано иное, циклоалкил относится к циклическим углеводородным группам, содержащим от 3 до 5 атомов углерода в кольце или от 3 до 4 атомов углерода в кольце. Примеры моноциклических углеводородных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил и циклопентил.

Используемый в данном документе термин «галоген» или «галоген-» относится к фтору, хлору, бромю и йоду.

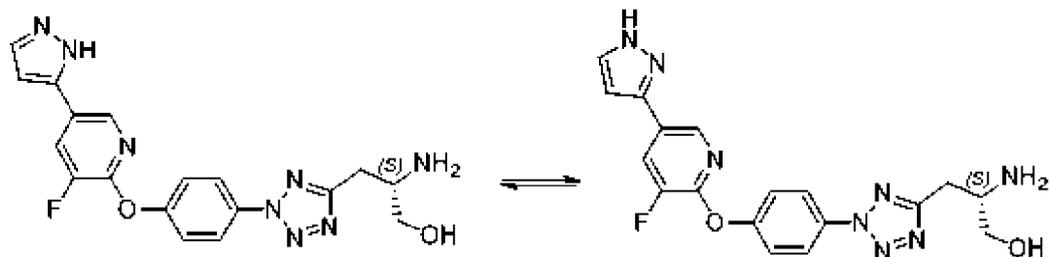
Используемый здесь термин «5-членный гетероарил» относится к 5-членной моноциклической ароматической кольцевой системе, содержащей от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из О, N или S. Типичные гетероарильные группы включают, например, 2-, 4- или 5- имидазолил, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 4- или 5-оксазолил или 3-, 4- или 5-изоксазолил.

В данном контексте термин «таутомер» используется для обозначения 2 молекул с

одинаковой молекулярной формулой, но отличающихся положением атомов и/или групп, таутомерные формы могут легко переходить друг в друга в равновесном состоянии. Например, определенная гетероарильная группа существует в различных таутомерных формах. Типичным примером таутомеров являются соединения формулы (I), где R³ представляет собой пиразолильную группу:

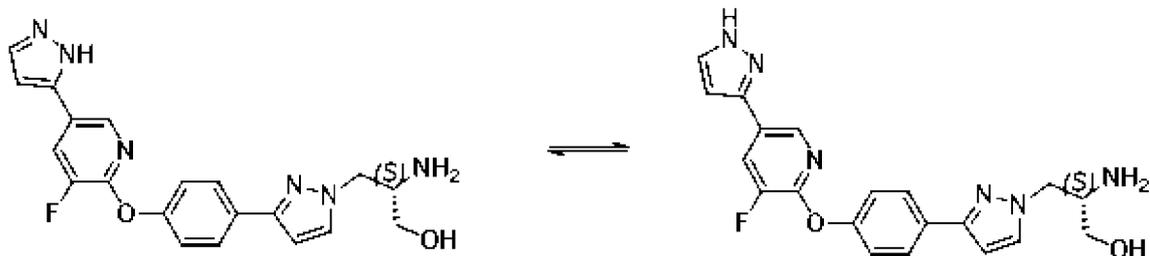


Другими конкретными примерами таутомеров являются:



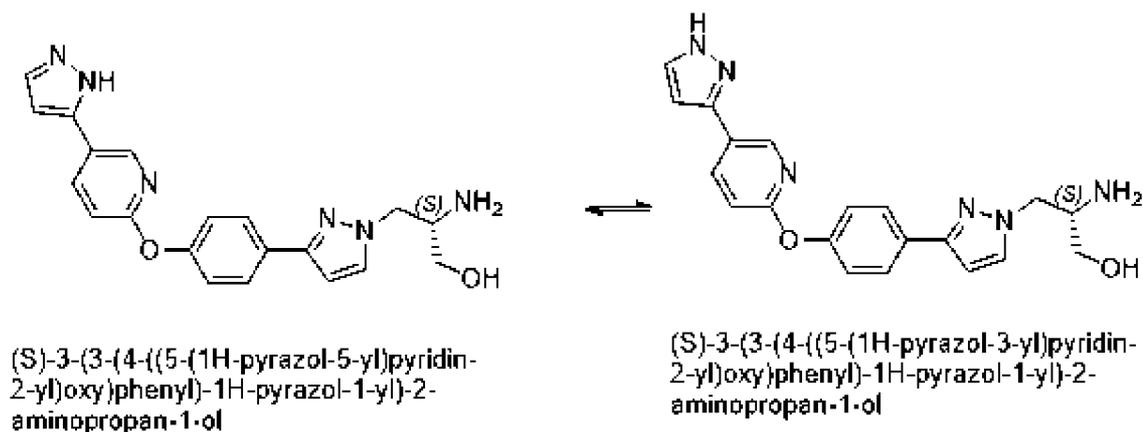
(S)-2-amino-3-(2-(4-((3-fluoro-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-5-yl)propan-1-ol

(S)-2-amino-3-(2-(4-((3-fluoro-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-5-yl)propan-1-ol

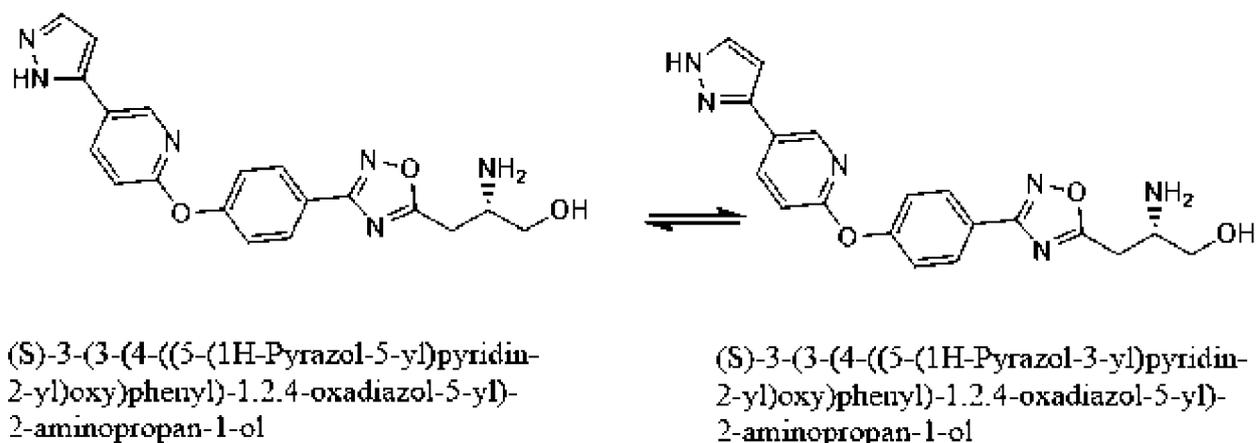


(S)-2-amino-3-(3-(4-((3-fluoro-5-(1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-ol

(S)-2-amino-3-(3-(4-((3-fluoro-5-(1H-pyrazol-3-yl)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-ol



и

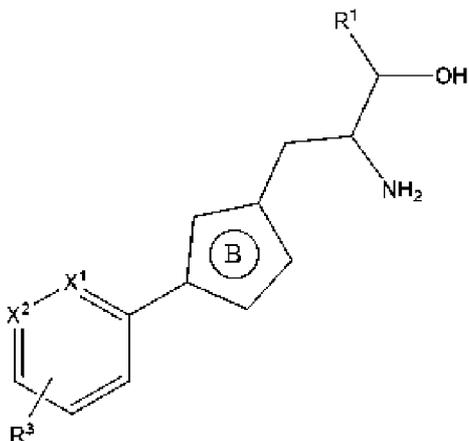


В данном контексте термины «примерно» и «по сути» указывают на изменчивость таких характеристик, как эндотермы, эндотермический пик, экзотермы, смещения базовой линии и т. д. В приложении к положению пиков рентгеновской дифракции «примерно» или «по сути» означает то, что учитываются типичные отклонения в положениях и интенсивностях пика. Например, специалист в данной области техники поймет, что положения пика (2θ) будут меняться в зависимости от используемого оборудования, как правило, такие отклонения составляют вплоть до $0,2^\circ$. Иногда отклонение может составлять более $0,2^\circ$ в зависимости от различий в калибровке устройств. Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что величинам относительной интенсивности пика присуща изменчивость при переходе от одного прибора к другому, а также изменчивость, обусловленная степенью кристалличности, предпочтительной ориентацией, поверхностью полученного образца и другими факторами, известными специалистам в данной области, и такие характеристики должны рассматриваться исключительно как качественные показатели. В случае ДСК изменение наблюдаемых значений температуры будет зависеть от скорости изменения температуры, а также методики получения образца и конкретного используемого прибора. Таким образом, приведенные в данном документе значения для эндотермического пика/точки плавления, относящиеся к термограммам ДСК/ТГА, могут иметь отклонение $\pm 5^\circ\text{C}$ (и тем не менее считаются характерными для конкретной кристаллической формы, описанной в данном документе). При использовании в контексте других характеристик, таких как, например,

массовая доля в процентах (масс.%), температуры реакций, термин «примерно» указывает на отклонение $\pm 5\%$.

В данном документе описаны различные пронумерованные варианты осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими указанными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

В варианте осуществления 1 изобретение относится к соединению формулы (I):



(I) или его фармацевтически приемлемой соли,

где

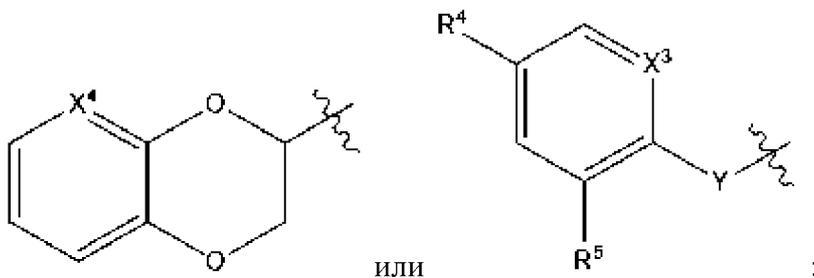
кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил;

R^1 представляет собой H или C_{1-4} алкил,

X^1 представляет собой N или CH,

X^2 представляет собой N или CR^2 , где R^2 представляет собой H или C_{1-4} алкил,

R^3 представляет собой



X^3 представляет собой N или CH,

X^4 представляет собой N или CH,

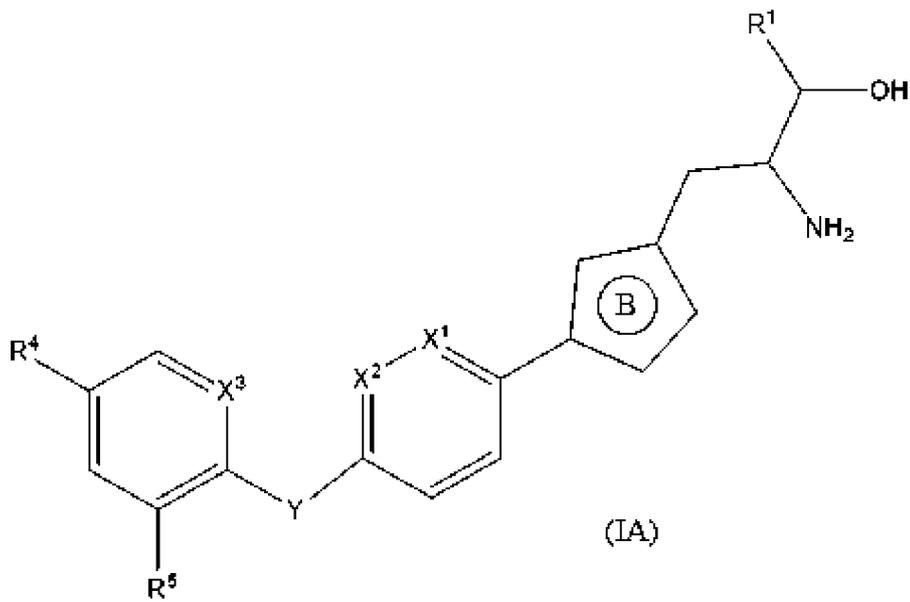
Y представляет собой O, NR^a или CH_2 ; и R^a представляет собой H или C_{1-4} алкил,

R^4 выбран из группы, состоящей из галогена, галоген C_{1-4} алкокси-группы, C_{1-4} алкокси-группы, галоген C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, 5-членного гетероарила и C_{1-5} циклоалкила; и

R^5 представляет собой H или галоген.

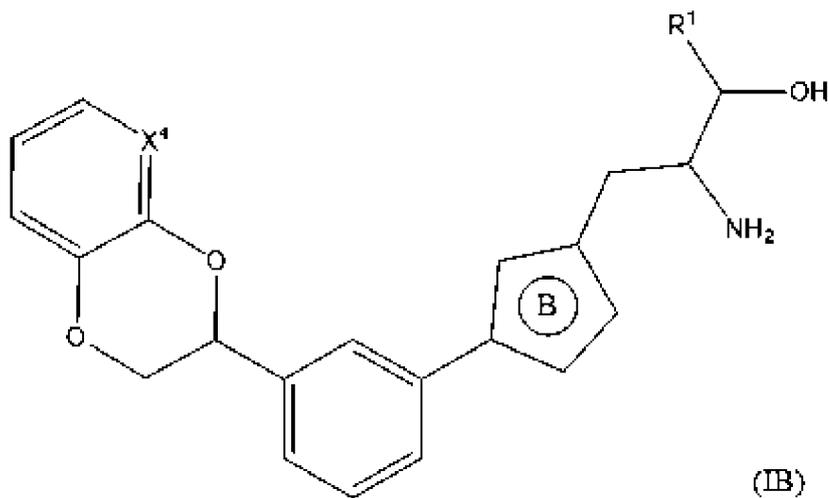
В одном аспекте этого варианта осуществления R^3 присоединен в мета- или пара-положении по отношению к точке присоединения к кольцу В.

В варианте осуществления 2 изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему формулу (IA):



, или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , Y , R^4 и R^5 такие, как определено ранее.

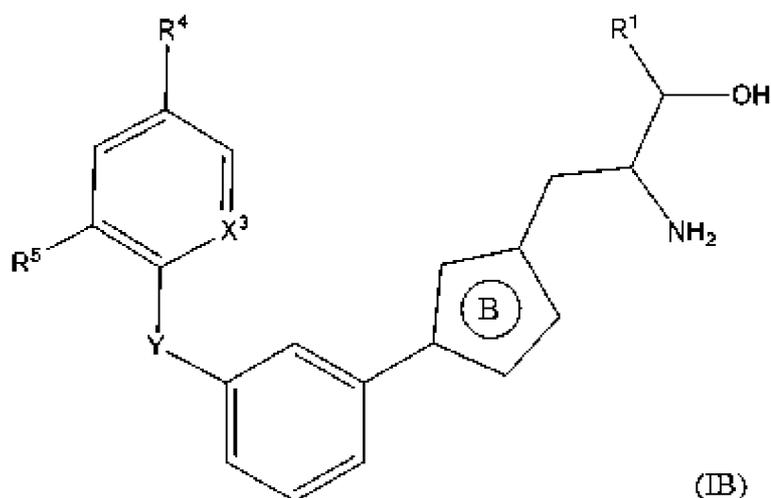
В варианте осуществления 3 изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему формулу (IB):



, или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо B, R^1 и X^4 такие, как определено ранее.

В одном аспекте этого варианта осуществления X^4 представляет собой N. В другом аспекте этого варианта осуществления X^4 представляет собой CH.

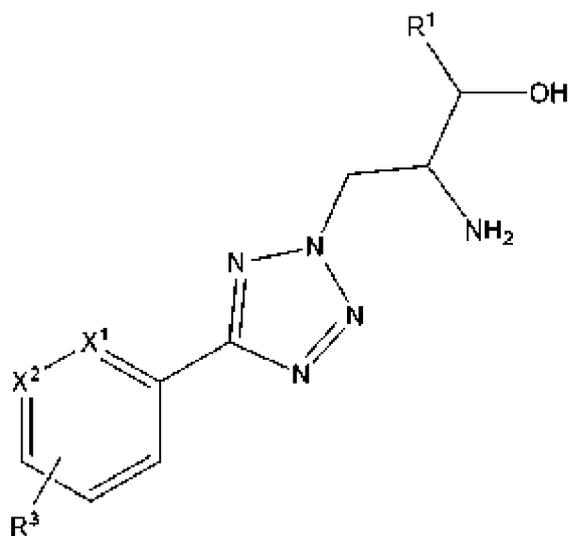
В варианте осуществления 4 изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему формулу (IC):



(IB), или его фармацевтически

приемлемой соли, где R^1 , R^4 , R^5 , X^3 , Y такие, как определено ранее.

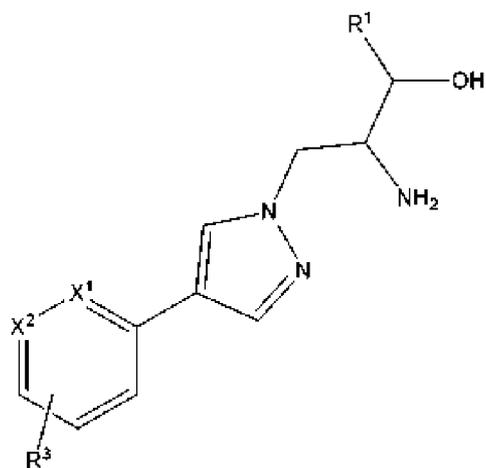
В варианте осуществления 5 изобретение относится к соединению формулы (I), (IA), (IB) или (IC) согласно варианту осуществления 1, 2, 3 или 4, имеющему формулу (II):



(II), или его фармацевтически приемлемой соли,

где все переменные такие, как определено ранее в вариантах осуществления 1, 2, 3 или 4.

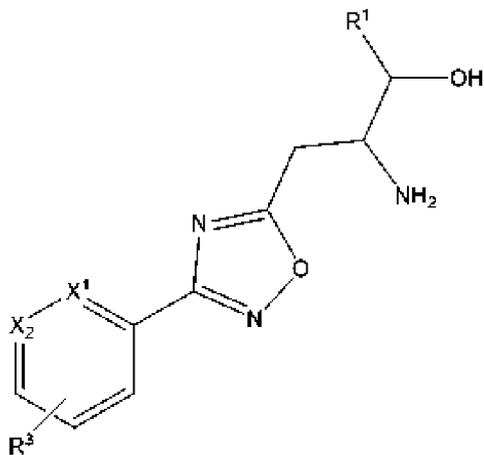
В варианте осуществления 6 изобретение относится к соединению формулы (I), (IA), (IB) согласно варианту осуществления 1, 2, 3 или 4, имеющему формулу (III):



(III), или его фармацевтически приемлемой

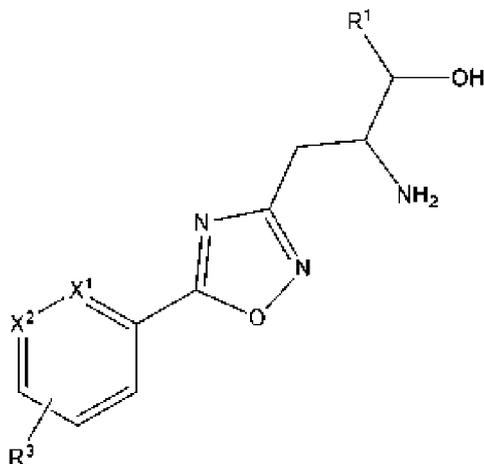
соли, где все переменные такие, как определено ранее в вариантах осуществления 1, 2 или 3.

В варианте осуществления 7 изобретение относится к соединению формулы (I), (IA), (IB) или (IC) согласно варианту осуществления 1, 2, 3 или 4, имеющему формулу (IV):



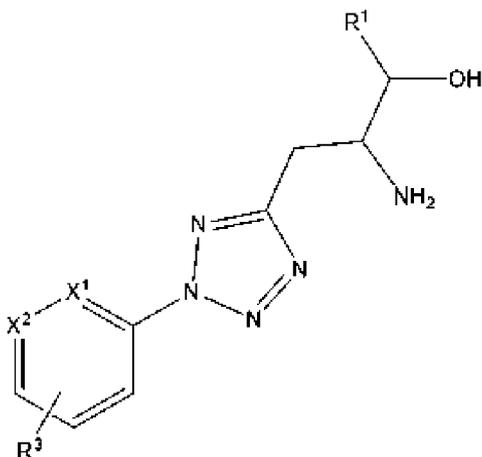
формула (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, где все переменные такие, как определено ранее в вариантах осуществления 1, 2, 3 или 4.

В варианте осуществления 8 изобретение относится к соединению формулы (I), (IA), (IB) или (IC) согласно варианту осуществления 1, 2, 3 или 4, имеющему формулу (V):



(V), или его фармацевтически приемлемой соли, где все переменные такие, как определено ранее в вариантах осуществления 1, 2, 3 или 4.

В варианте осуществления 9 изобретение относится к соединению формулы (I), (IA), (IB) или (IC) согласно варианту осуществления 1, 2, 3 или 4, имеющему формулу (VI):



(VI); или его фармацевтически приемлемая

соль, где все переменные такие, как определено ранее в вариантах осуществления 1, 2, 3 или 4.

В варианте осуществления 10 изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 и 5-9, где X^1 представляет собой СН, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте этого варианта осуществления X^2 представляет собой N. В другом аспекте этого варианта осуществления X^2 представляет собой СН или С-С₁₋₄алкил, предпочтительно - СН или С-СН₃.

В варианте осуществления 10а изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 и 5-9, где X^1 представляет собой N, а X^2 представляет собой СН, или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 11 изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1, 2-10 и 10а, где R^1 представляет собой Н, или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 11а изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1-10 и 10а, где R^1 представляет собой метил, или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 12 изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 4-11, 11а, где X^3 представляет собой N, а Y представляет собой O, или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 12а изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 4-11, 11а, где X^3 представляет собой СН, а Y представляет собой O, или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 13 изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 4-11, 11а, 12 и 12а, где R^5 представляет собой Н или галоген, а R^4 выбирают из галогена, галогенС₁₋₄алкокси-, С₁₋₄алкокси-группы, галогенС₁₋₄алкила, С₁₋₄алкила, 5-членного гетероарила и С₃₋₅циклоалкила, или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 14 изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 13, где R^4 выбран из циклопропила, Cl, Br, -OCH₃, -OCHF₂, CF₃,

пиразолила, оксазолила, а R⁵ представляет собой H или F, или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 15 изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 1, где соединение выбрано из:

(S)-2-амино-3-(3-(3-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

этил-(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноата;

трет-бутил-((2S)-1-(3-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата;

(R)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

трет-бутил-(S)-1-(3-(3-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата;

(S)-2-амино-3-(3-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-3-(3-(4-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-аминопропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(3-((R)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(4-(((R)-1-фенилпропан-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(3S)-3-амино-4-(3-(4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутан-2-ола;

(R)-3-(5-(4-((5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)-2-аминопропан-1-ола;

(R)-3-(5-(4-((5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)-2-аминопропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(5-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(5-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(5-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола; (S)-2-амино-3-(3-(3-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(4-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(4-(4-хлорфеноксифенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола);

(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-циклопропилпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(R)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(R)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-бромпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(6-(4-хлорфеноксипиридин-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола);

(S)-3-(3-(4-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)-2-аминопропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола;

(2S)-2-амино-3-[5-(4-[[3-фтор-5-(1,3-оксазол-2-ил)пиридин-2-ил]окси]фенил)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(2-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-5-ил)пропан-1-ола;

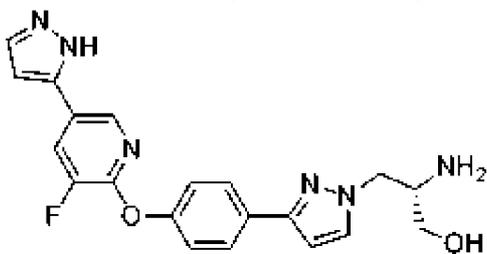
(R)-2-амино-3-(2-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-5-

ил)пропан-1-ола и

(2S)-2-амино-3-(2-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-5-ил)пропан-1-ола или их фармацевтически приемлемых солей.

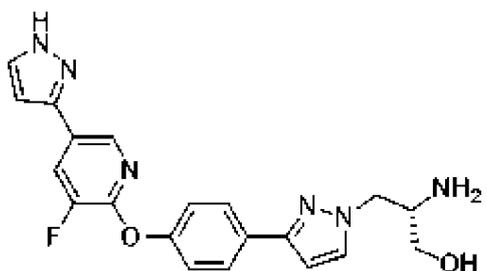
В варианте осуществления 15a изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с вариантом осуществления 13, где соединение выбрано из 2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола, (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола и (R)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола или их таутомеров и/или его фармацевтически приемлемых солей.

В варианте осуществления 15b изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли согласно варианту осуществления 13, где соединение представляет собой (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол, также представленный как



, или ее фармацевтически приемлемую соль.

Как указывалось ранее, соединение варианта осуществления 15b также существует в его таутомерной форме:



((S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол).

В варианте осуществления 15c изобретение относится к соединению формулы (I) согласно варианту осуществления 13, где соединение выбрано из (R)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола, (S)-2-амино-3-(3-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола, (S)-2-амино-3-(5-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола и (S)-2-амино-3-(5-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте изобретения соединения формулы (I) или любых подформул,

описанных в данном документе, в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления не являются субстратом переносчика органических анионов ОАТЗ.

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур соединения могут находиться в форме одного из возможных стереоизомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров или в виде смесей стереоизомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от числа асимметрических атомов углерода. В настоящем изобретении подразумевается включение всех таких возможных стереоизомеров, в том числе рацемических смесей, смесей диастереоизомеров и оптически чистых форм. Оптически активные (R)- и (S)-стереоизомеры можно получать, используя хиральные синтоны или хиральные реагенты, или выделять с помощью традиционных методик. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в E- или Z-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, то заместитель циклоал может быть в цис- или транс-конфигурации. Также предполагается включение всех таутомерных форм.

Применяемые в данном документе термины «соль» или «соли» относятся к соли присоединения кислоты или присоединения основания соединения настоящего изобретения. «Соли» включают, в частности, «фармацевтически приемлемые соли». Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений настоящего изобретения, и которые, как правило, не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения настоящего изобретения способны образовывать соли кислот и/или оснований вследствие присутствия amino- и/или карбоксильных групп или подобных им групп. Когда в одной и той же молекуле присутствуют и основная группа, и кислотная группа, соединения настоящего изобретения могут также образовывать внутренние соли, например, цвиттер-ионные молекулы.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот.

Неорганические кислоты, из которых можно получать такие соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Органические кислоты, из которых можно получать соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания можно получать из неорганических и органических оснований.

Неорганические основания, из которых можно получать такие соли, включают, например, соли аммония и металлов из I-XII колонок периодической таблицы элементов

Менделеева. В определенных вариантах осуществления соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли.

Органические основания, которых можно получать соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте настоящее изобретение охватывает соединения настоящего изобретения в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капрат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, муцинат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеcanoат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат, трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-15, которое находится в форме соли, выбранной из ацетата, аскорбата, адипата, аспартата, бензоата, безилата, бромида/гидробромида, бикарбоната/карбоната, бисульфата/сульфата, камфорсульфоната, каприната, хлорида/гидрохлорида, хлортеофиллоната, цитрата, этандисульфоната, фумарата, глюцептата, глюконата, глюкуроната, глутамата, глутарата, гликолята, гиппурата, гидройодида/йодида, изетионата, лактата, лактобионата, лаурилсульфата, малата, малеата, малоната, соли миндальной кислоты, мезилата, метилсульфата, муцината, нафтоата, напсилата, никотината, нитрата, октадеcanoата, олеата, оксалата, пальмитата, памоата, фосфата/гидрофосфата/дигидрофосфата, полигалактуроната, пропионата, себацината, стеарата, сукцината, сульфосалицилата, сульфата, тартрата, тозилата, трифенатата, трифторацетата или ксинафоата.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены соединения настоящего изобретения в форме солей фумарата, малеата, адипата, тартрата, глутамата и гиппурата.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол в форме соли ацетата, аскорбата, адипата, аспартата, бензоата, безилата, бромида/гидробромида, бикарбоната/карбоната, бисульфата/сульфата, камфорсульфоната,

капрата, хлорида/гидрохлорида, хлортеофиллоната, цитрата, этандисульфоната, fumarата, глюкоптата, глюконата, глюкуроната, глутамата, глутарата, гликолята, гиппурата, гидройодида/йодида, изетионата, лактата, лактобионата, лаурилсульфата, малата, малеата, малоната, манделата, мезилата, метилсульфата, муцината, нафтоата, напсилата, никотината, нитрата, октадеcanoата, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуроната, пропионата, себацината, стеарата, сукцината, сульфосалицилата, сульфата, тартрата, тозилата, трифенатата, трифторацетата или ксинафоата.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложен (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол в форме солей fumarата, малеата, адипата, тартрата, глутамата и гиппурата.

Еще в одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол в форме соли гиппурата.

Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает присутствие не меченых изотопом форм, а также меченых изотопом форм соединений. Меченые изотопом соединения характеризуются структурами, изображенными формулами, приведенными в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся выбранными атомной массой или массовым числом. Изотопы, которые можно включать в состав соединений настоящего изобретения, включают, например, изотопы водорода.

Практикующие специалисты в данной области способны выделить, как минимум, относительно узкую подгруппу соединений, близких к идентифицированному разрабатываемому соединению, и определить по крайней мере один сайт (более предпочтительно - несколько сайтов) в их общей структуре, который может быть занят атомом дейтерия. Пример такого отбора приведен ниже:

Кроме того, введение определенных изотопов, в частности дейтерия (т.е. ^2H или D) может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической устойчивостью, например увеличенным периодом полувыведения *in vivo*, или снижением требуемой дозы, или улучшением терапевтического индекса или переносимости. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя в соединении настоящего изобретения. Концентрацию дейтерия можно определить по коэффициенту обогащения изотопа. Применяемый в данном документе термин «коэффициент обогащения изотопа» означает соотношение между содержанием конкретного изотопа и его распространенностью в природе. Если заместитель в соединении настоящего изобретения обозначен как дейтерий, то такое соединение характеризуется коэффициентом обогащения изотопа для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим не менее 3500 (введение 52,5% дейтерия по каждому обозначенному атому дейтерия), не менее 4000 (введение 60% дейтерия), не

менее 4500 (введение 67,5% дейтерия), не менее 5000 (введение 75% дейтерия), не менее 5500 (введение 82,5% дейтерия), не менее 6000 (введение 90% дейтерия), не менее 6333,3 (введение 95% дейтерия), не менее 6466,7 (введение 97% дейтерия), не менее 6600 (введение 99% дейтерия) или не менее 6633,3 (введение 99,5% дейтерия). Следует понимать, что термин «коэффициент обогащения изотопа» можно применять к любому изотопу таким же образом, как описано для дейтерия.

Другие примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения настоящего изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I соответственно. Однако следует понимать, что настоящее изобретение охватывает соединения, в которые включены один или несколько любых из вышеуказанных изотопов, включая, например, радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие меченые изотопом соединения применимы в метаболических исследованиях (с использованием ^{14}C), исследованиях кинетических параметров реакций (например, с использованием ^2H или ^3H), методиках выявления или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, ^{18}F или меченое соединение может быть особенно востребованными для исследований с помощью ПЭТ или ОФЭКТ. Меченые изотопом соединения настоящего изобретения, как правило, можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных описанным в прилагаемых примерах и способах получения, с применением подходящего меченого изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Дополнительные определения

Используемый в данном документе термин «фармацевтический состав» относится к соединению настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем в подходящей для перорального или парентерального введения форме.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к веществу, применяемому при получении или применении фармацевтического состава, и включает, например, подходящие разбавители, растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты, изотонические средства, буферные средства, эмульгаторы, средства, замедляющие всасывание, соли, стабилизаторы лекарственных средств, связывающие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, смачивающие средства, подсластители, ароматизирующие средства, красители и их комбинации, которые должны быть известны специалистам в данной области (см., например, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, стр. 1049-1070).

Термин «терапевтически эффективное количество» соединения настоящего изобретения относится к количеству соединения настоящего изобретения, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или подавление активности фермента или белка, или облегчать симптомы, уменьшать тяжесть состояния, замедлять или задерживать прогрессирование заболевания или предупреждать заболевание и т.п. В одном неограничивающем варианте осуществления термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения настоящего изобретения, которое при введении субъекту является эффективным для (1) по меньшей мере частичного облегчения, подавления, предупреждения и/или уменьшения тяжести состояния, или нарушения, или заболевания, (i) опосредованных LTA4H, или (ii) ассоциированных с активностью LTA4H, или (iii) характеризующихся активностью (нормальной или аномальной) LTA4H; или (2) снижения или подавления активности LTA4H. В другом варианте осуществления термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения настоящего изобретения, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду эффективно для по меньшей мере частичного снижения или подавления активности LTA4H.

Используемый в данном документе термин «субъект» относится к приматам (например, людям, мужчинам или женщинам), собакам, кроликам, морским свинкам, свиньям, крысам и мышам. В некоторых вариантах осуществления субъектом является примат. В других вариантах осуществления субъектом является человек.

Используемые в данном документе термины «подавлять», «подавление» или «подавляющий» относятся к снижению интенсивности или подавлению данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания, или значительному уменьшению исходного уровня биологической активности или процесса.

Используемый в данном документе термин «лечить», «осуществлять лечение» или «лечение» любого заболевания или нарушения относится к облегчению или улучшению течения заболевания или нарушения (т.е. замедлению или остановке развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов) или облегчению или улучшению по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, ассоциированного с заболеванием или нарушением, включая те, которые пациент может не ощущать.

Используемый в данном документе термин «предупреждать», «предупреждая» или «предупреждение» любого заболевания или нарушения относится к профилактическому лечению заболевания или нарушения или задержке начала проявления или прогрессирования заболевания или нарушения.

В данном контексте выражение субъект «нуждается в» лечении, если результат такого лечения будет благоприятным для субъекта с биологической, медицинской точки зрения, или улучшится качество его жизни.

Используемые в данном документе термины в форме единственного числа и

подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как форму единственного числа, так и форму множественного числа, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит контексту.

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или нет иного явного противоречия контексту. Использование всех возможных примеров или иллюстративного стиля изложения (например, «такой как»), предоставленных в данном документе, предназначено только для лучшего освещения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Любой асимметрический атом (например, углерод и т.п.) соединения(соединений) настоящего изобретения может присутствовать в рацемической или энантиомерно-обогащенной форме, например, в (R)-, (S)- или (R, S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический атом характеризуется по меньшей мере 50% энантиомерным избытком, по меньшей мере 60% энантиомерным избытком, по меньшей мере 70% энантиомерным избытком, по меньшей мере 80% энантиомерным избытком, по меньшей мере 90% энантиомерным избытком, по меньшей мере 95% энантиомерным избытком или по меньшей мере 99% энантиомерным избытком в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, находиться в *цис*- (Z)- или *транс*- (E)-расположении.

Соответственно, как используется в данном документе, соединение настоящего изобретения может находиться в форме одного из возможных стереоизомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде практически чистых геометрических (*цис*- или *транс*-) стереоизомеров, диастереоизомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси стереоизомеров можно разделять, основываясь на физико-химических различиях составляющих компонентов, на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереоизомеры, рацематы, например, с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы соединений настоящего изобретения или промежуточных соединений можно разделять на оптические антиподы с помощью известных способов, например, путем разделения их диастереомерных солей, полученных из оптически активной кислоты или основания, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, фрагмент основания, таким образом, можно использовать для разделения соединений настоящего изобретения на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О, О'-р-толуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфокислотой. Рацемические соединения настоящего изобретения или рацемические промежуточные соединения также можно

разделять с помощью хиральной хроматографии, например, жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ) с использованием хирального адсорбента.

Соединения настоящего изобретения, включая их соли, гидраты и сольваты, при соответствующих условиях можно выделять в одной или нескольких кристаллических формах.

В одном варианте осуществления изобретения предложена кристаллическая форма С соединения (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола в виде свободного основания, как охарактеризовано на фигурах 1A, 1B и 1C и в примере 41. Кристаллическая форма С характеризуется одной или несколькими из следующих характеристик:

(i) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристические пики, выраженные в 2θ , при значениях 2θ , равных $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $28,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, измеренных при температуре примерно 25°C и при длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$;

(ii) порошковой рентгенограммой, для которой характерны четыре или более значения 2θ , выбранные из группы, состоящей из $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $15,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $24,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $28,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$;

(iii) порошковой рентгенограммой, для которой характерны пять или более значений 2θ , выбранных из группы, состоящей из $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $15,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $15,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $24,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $28,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$;

iv) спектром рентгеновской дифракции, практически таким же, как и спектр порошковой рентгеновской дифракции, показанный на фигуре 1A;

v) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), практически такой же, как и термограмма, показанная на фигуре 1B, т.е. с началом эндотермы дегидратации примерно при 45°C и значением энтальпии 19 Дж/г , за которой следует небольшая эндотерма плавления и немедленная экзотермическая рекристаллизация примерно при 110°C при нагревании от 30 до 300°C со скоростью 10 К/мин ;

vi) диаграммой термогравиметрического анализа (ТГА), практически такой же, как и диаграмма, показанная на фигуре 1C, т.е. где потеря веса при высушивании составляет примерно $1,4\%$ при нагревании от 30 до 300°C со скоростью 10 К/мин .

В одном варианте осуществления изобретения предложена кристаллическая форма D соединения (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола в виде свободного основания, как охарактеризовано на фигурах 2A, 2B и 2C и в примере 42. Кристаллическая форма D характеризуется одной или несколькими из следующих характеристик:

(i) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристические пики, выраженные в 2θ , при значениях 2θ , равных $11,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $24,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$

$^{\circ}2\theta$ и $28,6 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, измеренных при температуре примерно 25°C и при длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$;

(ii) порошковой рентгенограммой, для которой характерны четыре или более значения 2θ , выбранные из группы, состоящей из $11,3 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $15,2 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $18,3 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $19,2 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $20,3 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $21,6 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $22,8 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $24,2 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$ и $28,6 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$;

(iii) порошковой рентгенограммой, для которой характерны пять или более значений 2θ , выбранных из группы, состоящей из $11,3 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $15,2 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $18,3 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $19,2 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $20,3 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $21,6 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $22,8 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $24,2 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$ и $28,6 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$;

iv) спектром рентгеновской дифракции, практически таким же, как и спектр порошковой рентгеновской дифракции, показанный на фигуре 2А;

v) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), практически такой же, как и термограмма, показанная на фигуре 2В, т.е. с началом эндотермы плавления примерно при 146°C и значением энтальпии 121 Дж/г при нагревании от 30 до 300°C со скоростью 10 К/мин ;

vi) диаграммой термогравиметрического анализа (ТГА), практически такой же, как и диаграмма, показанная на фигуре 2С, т.е. где потеря веса при высушивании составляет примерно $0,15\%$ при примерно 140°C при нагревании от 30 до 300°C со скоростью 10 К/мин .

В другом варианте осуществления изобретения предложена кристаллическая форма А соли гиппуровой кислоты (гиппурата) и (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1Н-пиразол-1-ил)пропан-1-ола, как охарактеризовано на фигурах 5А, 5В и 5С и в примере 45, которая характеризуется: (i) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристические пики при значениях 2θ , равных $8,1 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $16,2 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $16,3 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $20,4 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $21,0 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$ и $23,1 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, измеренных при температуре примерно 25°C и при длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$;

(ii) порошковой рентгенограммой, для которой характерны четыре или более значения 2θ , выбранные из группы, состоящей из $8,1 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $11,2 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $12,2 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $16,2 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $16,3 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $18,8 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $19,7 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $20,4 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $21,0 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $22,3 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $22,6 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$ и $23,1 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$;

(iii) порошковой рентгенограммой, для которой характерны пять или более значений 2θ , выбранных из группы, состоящей из $8,1 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $11,2 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $12,2 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $16,2 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $16,3 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $18,8 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $19,7 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $20,4 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $21,0 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $22,3 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, $22,6 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$ и $23,1 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$;

iv) спектром рентгеновской дифракции, практически таким же, как и спектр порошковой рентгеновской дифракции, показанный на фигуре 5А;

v) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), практически такой же, как и термограмма, показанная на фигуре 5В, т.е. с началом эндотермы плавления примерно при 172°C и значением энтальпии 106 Дж/г при нагревании от 30 до 300°C со скоростью 10 К/мин;

vi) диаграммой термогравиметрического анализа (ТГА), практически такой же, как и диаграмма, показанная на фигуре 5С, т.е. где потеря веса при высушивании составляет примерно 0,2% при примерно 170°C при нагревании от 30 до 300°C со скоростью 10 К/мин.

В другом варианте осуществления изобретения предложена кристаллическая форма В соли гиппуровой кислоты (гиппурата) и (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола, как охарактеризовано на фигурах 4А, 4В и 4С и в примере 44. Кристаллическая форма В характеризуется одной или несколькими из следующих характеристик:

(i) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристические пики, выраженные в 2θ , при значениях 2θ , равных $13,0 \pm 0,2$ ° 2θ , $17,1 \pm 0,2$ ° 2θ , $18,0 \pm 0,2$ °, $18,8 \pm 0,2$ ° 2θ и $23,5 \pm 0,2$ ° 2θ , измеренных при температуре примерно 25°C и при длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406$ Å;

(ii) порошковой рентгенограммой, для которой характерны четыре или более значения 2θ , выбранные из группы, состоящей из $9,3 \pm 0,2$ ° 2θ , $11,1 \pm 0,2$ ° 2θ , $13,0 \pm 0,2$ ° 2θ , $17,1 \pm 0,2$ ° 2θ , $18,0 \pm 0,2$ ° 2θ , $18,8 \pm 0,2$ ° 2θ , $23,5 \pm 0,2$ ° 2θ и $24,2 \pm 0,2$ ° 2θ , измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406$ Å;

(iii) порошковой рентгенограммой, для которой характерны пять или более значений 2θ , выбранных из группы, состоящей из $9,3 \pm 0,2$ ° 2θ , $11,1 \pm 0,2$ ° 2θ , $13,0 \pm 0,2$ ° 2θ , $17,1 \pm 0,2$ ° 2θ , $18,0 \pm 0,2$ ° 2θ , $18,8 \pm 0,2$ ° 2θ , $23,5 \pm 0,2$ ° 2θ и $24,2 \pm 0,2$ ° 2θ , измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406$ Å;

iv) спектром рентгеновской дифракции, практически таким же, как и спектр порошковой рентгеновской дифракции, показанный на фигуре 4А;

v) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), практически такой же, как и термограмма, показанная на фигуре 4В, т.е. с началом эндотермы плавления примерно при 180°C и значением энтальпии 134 Дж/г при нагревании от 30 до 300°C со скоростью 10 К/мин;

vi) диаграммой термогравиметрического анализа (ТГА), практически такой же, как и диаграмма, показанная на фигуре 4С, т.е. где потеря веса при высушивании составляет примерно 0,3% при примерно 170°C при нагревании от 30 до 300°C со скоростью 10К/мин.

В другом варианте осуществления изобретения предложена кристаллическая форма Е соли хлористоводородной кислоты и (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола, как охарактеризовано на

фигурах 3А, 3В и 3С и в примере 43. Кристаллическая форма Е характеризуется одной или несколькими из следующих характеристик:

(i) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристические пики, выраженные в 2θ , при значениях 2θ , равных $15,8 \pm 0,2$ ° 2θ , $16,4 \pm 0,2$ ° 2θ , $21,0 \pm 0,2$ °, $22,0 \pm 0,2$ ° 2θ , $22,0 \pm 0,2$ ° 2θ и $27,6 \pm 0,2$ ° 2θ , измеренных при температуре примерно 25°C и при длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406$ Å;

(ii) порошковой рентгенограммой, для которой характерны четыре или более значения 2θ , выбранные из группы, состоящей из $15,8 \pm 0,2$ ° 2θ , $16,4 \pm 0,2$ ° 2θ , $18,3 \pm 0,2$ ° 2θ , $19,3 \pm 0,2$ ° 2θ , $21,0 \pm 0,2$ ° 2θ , $22,0 \pm 0,2$ ° 2θ , $22,4 \pm 0,2$ ° 2θ , $23,8 \pm 0,2$ ° 2θ , $26,2 \pm 0,2$ ° 2θ и $27,6 \pm 0,2$ ° 2θ , измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406$ Å;

(iii) порошковой рентгенограммой, для которой характерны пять или более значений 2θ , выбранных из группы, состоящей из $15,8 \pm 0,2$ ° 2θ , $16,4 \pm 0,2$ ° 2θ , $18,3 \pm 0,2$ ° 2θ , $19,3 \pm 0,2$ ° 2θ , $21,0 \pm 0,2$ ° 2θ , $22,0 \pm 0,2$ ° 2θ , $22,4 \pm 0,2$ ° 2θ , $23,8 \pm 0,2$ ° 2θ , $26,2 \pm 0,2$ ° 2θ и $27,6 \pm 0,2$ ° 2θ , измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406$ Å;

iv) спектром рентгеновской дифракции, практически таким же, как и спектр порошковой рентгеновской дифракции, показанный на фигуре 3А;

v) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), практически такой же, как и термограмма, показанная на фигуре 3В, т.е. с началом эндотермы плавления примерно при 236°C и значением энтальпии 127 Дж/г при нагревании от 30 до 300°C со скоростью 10 К/мин;

vi) диаграммой термогравиметрического анализа (ТГА), практически такой же, как и диаграмма, показанная на фигуре 3С, т.е. где потеря веса при высушивании составляет примерно 0,5% при примерно 230°C при нагревании от 30 до 300°C со скоростью 10К/мин.

В еще одном варианте осуществления изобретения предложена кристаллическая форма F соли хлористоводородной кислоты и (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола, как охарактеризовано на фигурах 6А, 6В и 6С и в примере 46. Кристаллическая форма F характеризуется одной или несколькими из следующих характеристик:

(i) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристические пики, выраженные в 2θ , при значениях 2θ , равных $5,3 \pm 0,2$ ° 2θ , $15,9 \pm 0,2$ ° 2θ , $16,8 \pm 0,2$ ° 2θ , $17,7 \pm 0,2$ ° 2θ , $21,0 \pm 0,2$ °, $21,3 \pm 0,2$ ° 2θ , $22,3 \pm 0,2$ ° 2θ и $23,7 \pm 0,2$ ° 2θ , измеренных при температуре примерно 25°C и при длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406$ Å;

(ii) порошковой рентгенограммой, для которой характерны четыре или более значения 2θ , выбранные из группы, состоящей из $5,3 \pm 0,2$ ° 2θ , $11,4 \pm 0,2$ ° 2θ , $15,9 \pm 0,2$ ° 2θ , $16,8 \pm 0,2$ ° 2θ , $17,2 \pm 0,2$ ° 2θ , $17,7 \pm 0,2$ ° 2θ , $18,0 \pm 0,2$ ° 2θ , $21,0 \pm 0,2$ ° 2θ , $21,3 \pm 0,2$ ° 2θ , $22,3 \pm 0,2$ ° 2θ , $23,7 \pm 0,2$ ° 2θ и $26,8 \pm 0,2$ ° 2θ , измеренных при температуре примерно 25°C

и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$;

(iii) порошковой рентгенограммой, для которой характерны пять или более значений 2θ , выбранных из группы, состоящей из $5,3 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$, $11,4 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$, $15,9 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$, $16,8 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$, $17,2 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$, $18,0 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$, $21,3 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$, $22,3 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$, $23,7 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ и $26,8 \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$, измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$;

iv) спектром рентгеновской дифракции, практически таким же, как и спектр порошковой рентгеновской дифракции, показанный на фигуре 6А;

v) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), практически такой же, как и термограмма, показанная на фигуре 6В, т.е. с началом плавления примерно при 215°C и значением энтальпии при разложении 127 Дж/г при нагревании от 30 до 300°C со скоростью 10 К/мин ;

vi) диаграммой термогравиметрического анализа (ТГА), практически такой же, как и диаграмма, показанная на фигуре 6С, т.е. где потеря веса при высушивании составляет примерно $0,4\%$ при примерно 195°C при нагревании от 30 до 300°C со скоростью 10К/мин .

Соединения настоящего изобретения, т.е. соединения формулы (I), которые содержат группы, способные выполнять функцию доноров и/или акцепторов в водородных связях, могут быть способны образовывать сокристаллы с подходящими средствами для образования сокристаллов. Эти сокристаллы можно получать из соединений формулы (I), (IA), (IB) или (IC) и любой из формул (II)-(VI) известными способами получения сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений формулы (I) со средством для образования сокристаллов в условиях кристаллизации и выделение сокристаллов, образованных таким образом. Подходящие средства для образования сокристаллов включают описанные в WO 2004/078163. Следовательно, в изобретении дополнительно предложены сокристаллы, содержащие соединение любой из формул (I), (IA), (IB), (IC) и формул (II)-(VI).

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению, в том числе их соли, также можно получать в форме их гидратов, или они могут включать другие растворители, используемые для их кристаллизации. Соединения согласно настоящему изобретению могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (в том числе водой); следовательно, предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин «сольват» относится к молекулярному комплексу соединения настоящего изобретения (в том числе его фармацевтически приемлемых солей) с одной или несколькими молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой молекулы растворителей, широко используемых в области фармацевтики, о которых известно, что они безвредны для потребителя, например, вода, этанол и т.п. Термин «гидрат» относится к комплексу, в

котором молекула растворителя представляет собой воду.

Схемы синтеза

Соединения формулы (II) можно получать по общей схеме А или В:

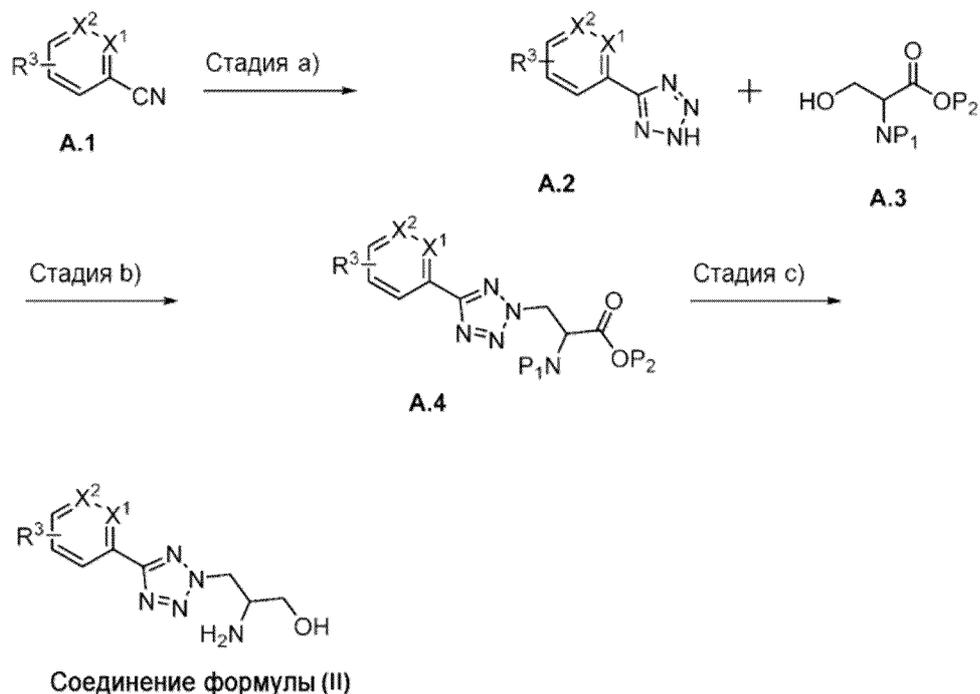


Схема А

Цианогруппу подходящего структурного блока А.1 можно обработать азидом в присутствии оловоорганического оксида с получением тетразола А.2, который можно подвергнуть взаимодействию с защищенным производным серина А.3 с получением промежуточного соединения А.4. Последовательным или одновременным снятием защиты можно получить соединение формулы (II).

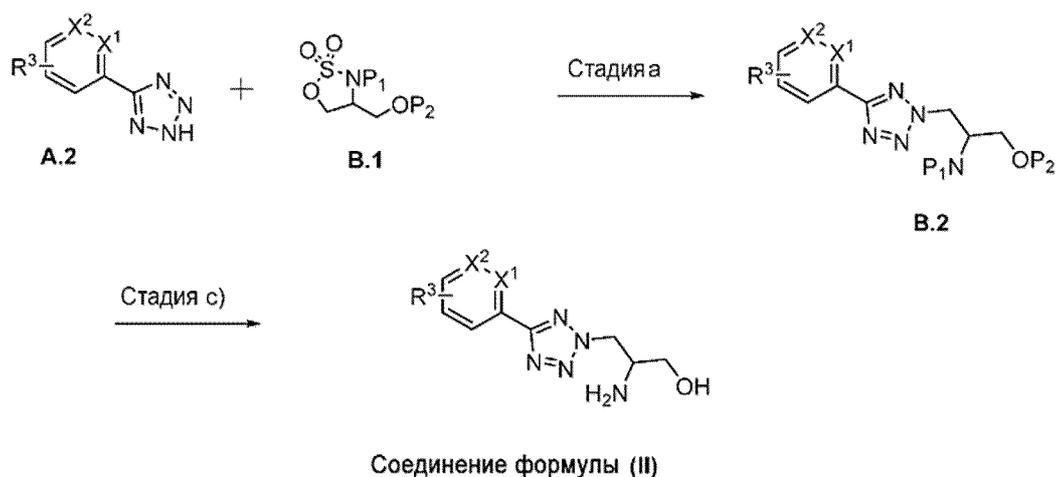
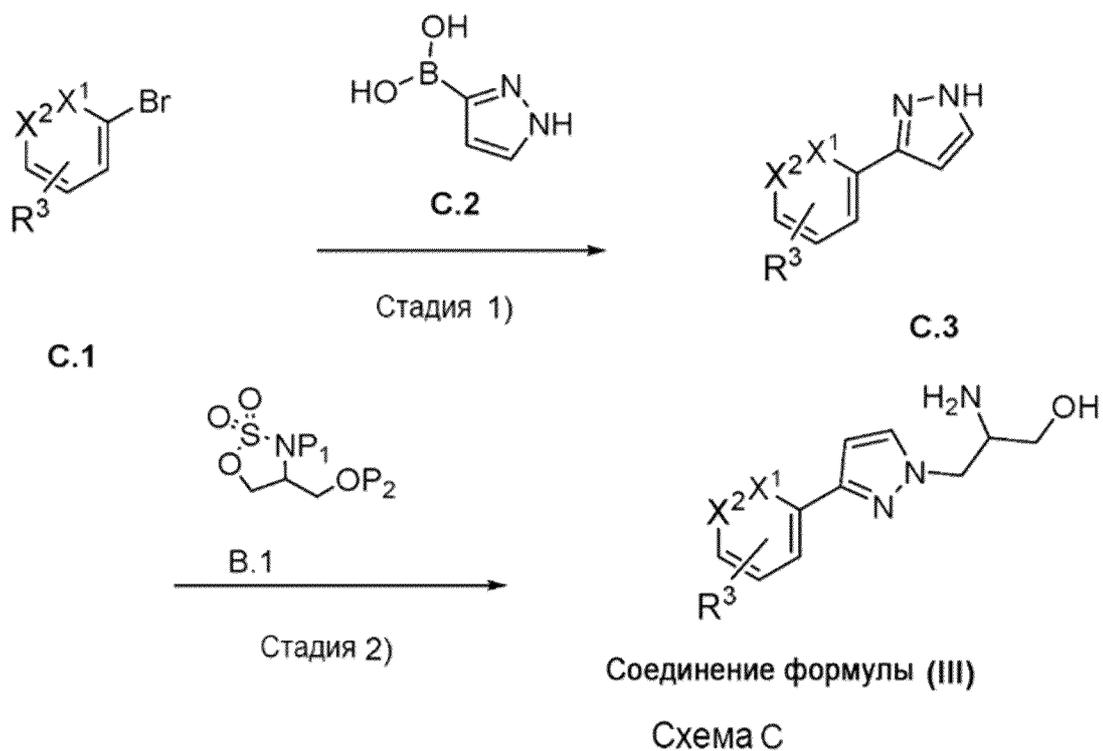


Схема В

Альтернативным образом, тетразол А.2 можно подвергать реакции с защищенным 4-(гидроксиметил)-1,2,3-оксазитолидин-2,2-диоксидом В.1 в присутствии основания с получением промежуточного соединения В.2, которое при снятии защиты дает

соединение формулы (II).

Соединения формулы (III) можно получить по общей схеме С:



Подходящий структурный блок С.1 можно подвергать реакции в присутствии катализатора с борсодержащим реагентом С.2, который может быть защищенным или незащищенным, с получением промежуточного соединения С.3. Альтернативным образом, вместо кислоты можно использовать соответствующий эфир бороновой кислоты. Обработкой защищенного структурного блока В.1 и последующим удалением защитных групп можно получать соединения формулы (III).

Соединения формулы (IV) можно получать по общей схеме D:

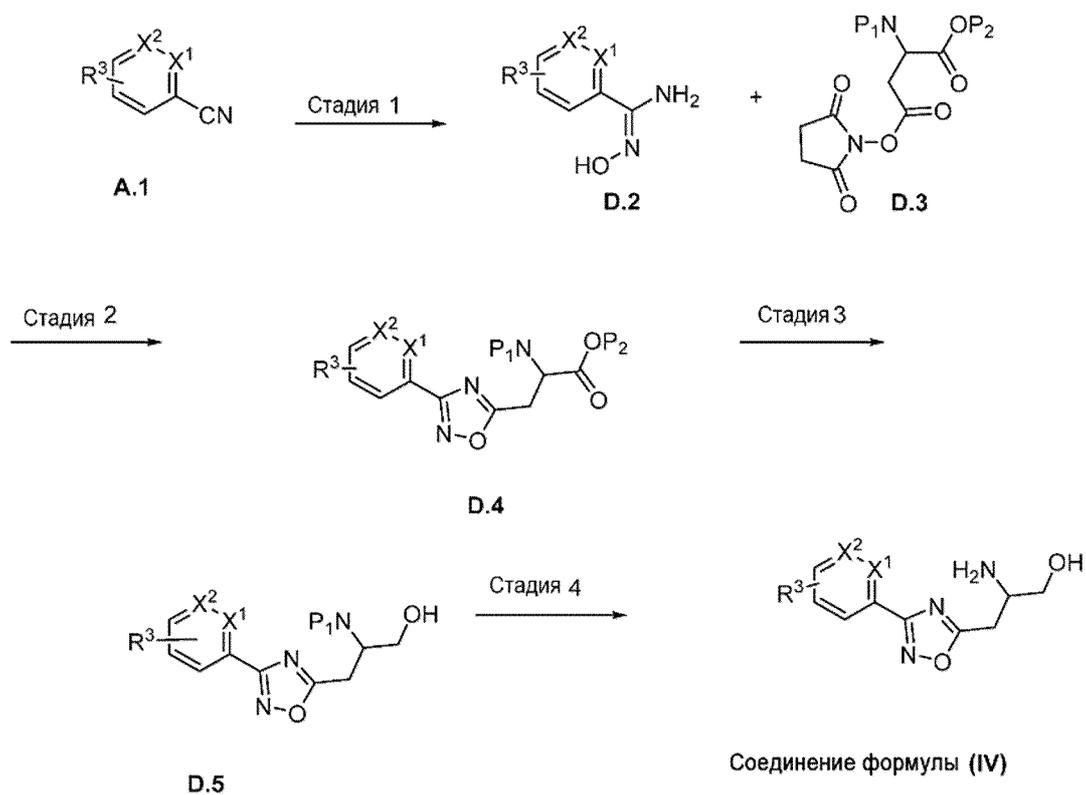
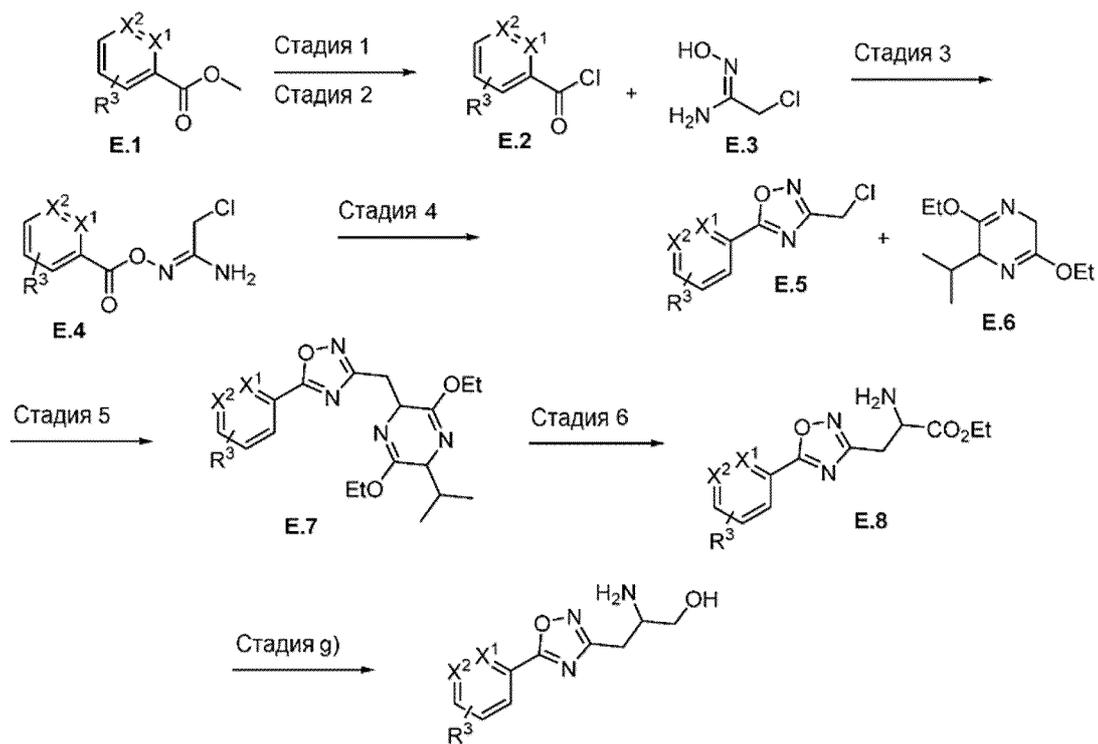


Схема D

Обработкой нитрила A.1 гидросиламином в присутствии основания можно получать промежуточное соединение D.2, которое можно подвергать взаимодействию с защищенным активным сложным эфиром D.3, получая промежуточное соединение D.4. Восстановлением боргидридным реагентом можно получать спирт D.5. Путем снятия защиты можно получать соединение формулы (IV).

Соединения формулы (V) можно получать в соответствии со схемой E:

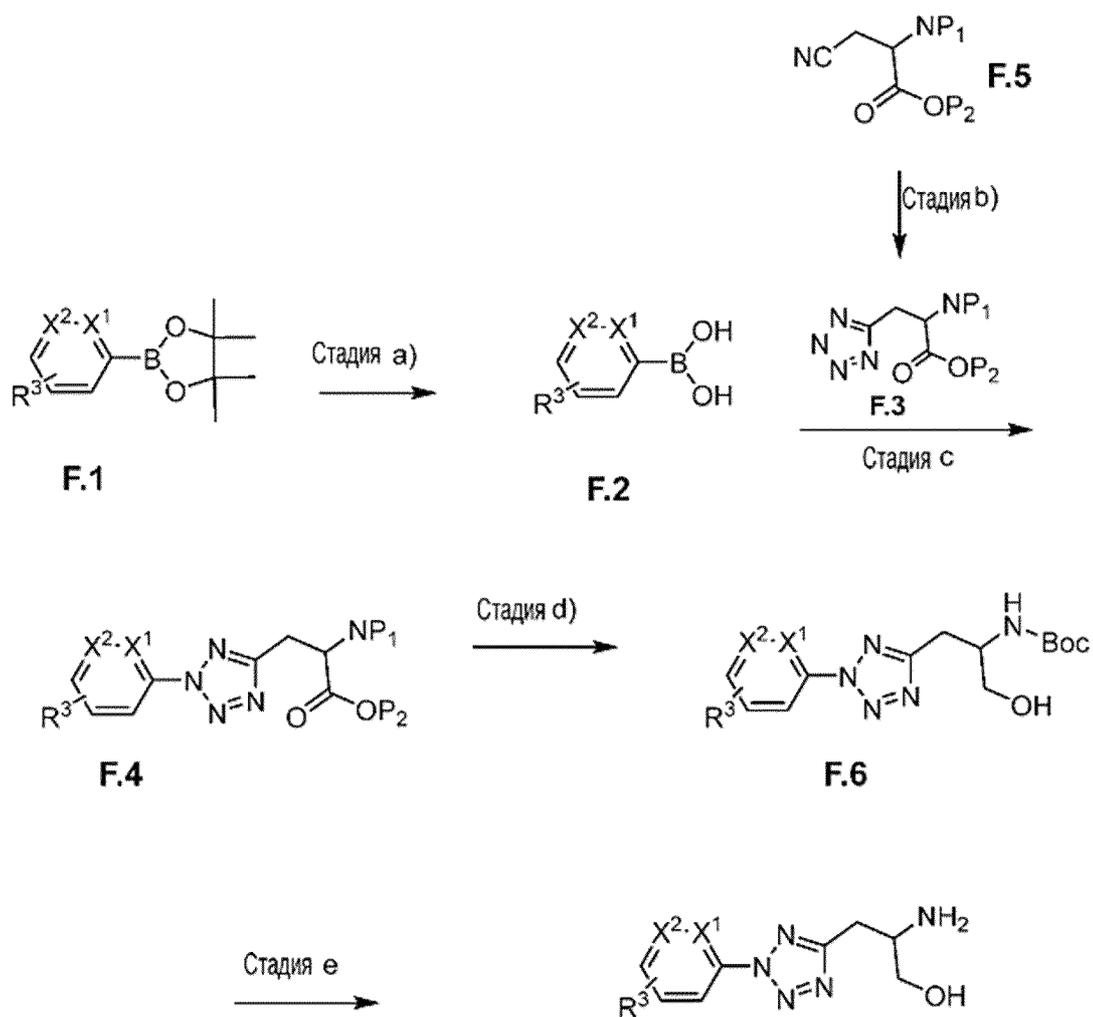


Соединение формулы (V)

Схема E

Сложный эфир E.4 можно омылить и превратить в хлорангидрид E.2. Обработка гидроксиацетимидамом E.3 в присутствии DMAP и основания может привести к образованию промежуточного соединения E.4. Путем нагревания E.4 в инертном растворителе можно получать оксадиазол E.5. Обработкой E.6 при низкой температуре органическим литий-содержащим реагентом с последующим добавлением E.5 можно получать промежуточное соединение E.7, которое можно превратить в промежуточное соединение E.8 в присутствии кислоты. Восстановлением кислоты можно получить соединение формулы (V).

Соединения формулы (VI) можно получать по общей схеме F:



Соединение формулы (VI)

Схема F

Диоксаборолан F.1 можно обработать, используя $NaIO_4$, с получением борной кислоты F.2. Реакцией с тетразолом F.3 в присутствии катализатора Cu , O_2 и основания можно получать промежуточное соединение F.6. Тетразол F.3 можно получать из защищенного нитрила F.5 реакцией с азидом. Восстановлением боргидридным реагентом можно получать спирт F.6. Снятие защиты может приводить к соединению формулы (VI)

Дополнительные схемы G-I для синтеза промежуточных соединений A.1 в схемах A и D.

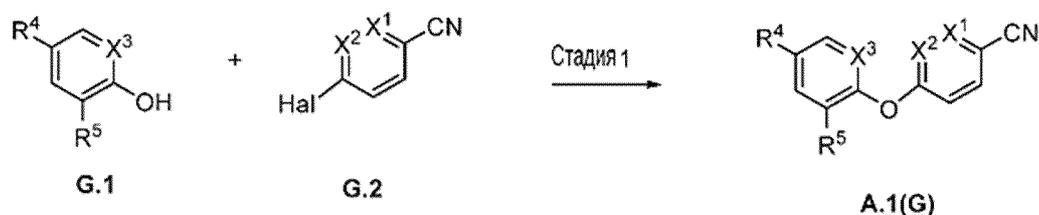


Схема G

Реакцией G.1 с ароматическим галогенидом G.2 в присутствии основания можно получать промежуточное соединение A.1(G).

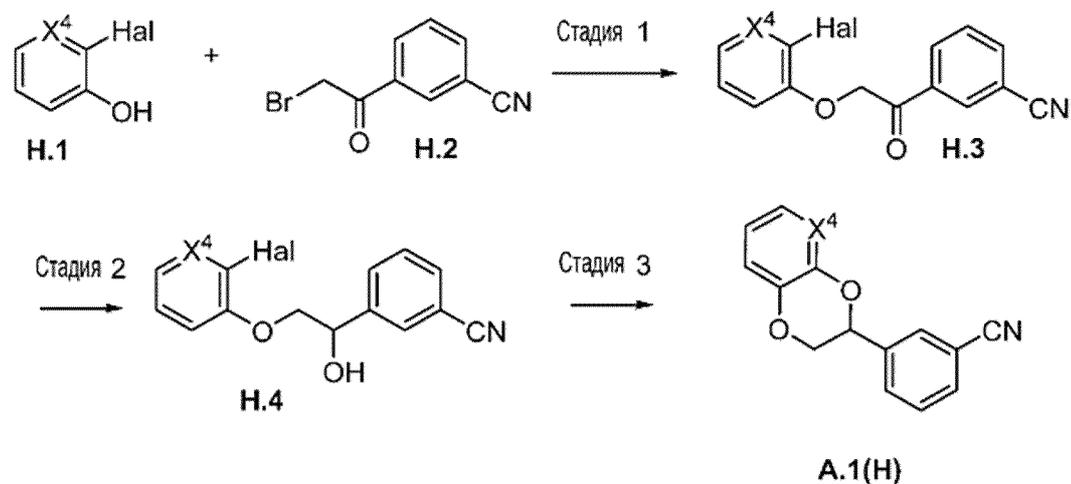


Схема H

Реакцией соединения H.1 с бромидом H.2 в присутствии основания можно получать соединение H.3. Восстановлением на Rh-катализаторе можно получать H.4. В присутствии хирального лиганда можно получать энантимерно чистый H.4. Обработкой на Cu катализаторе при повышенной температуре можно получать соединение A.1(H).

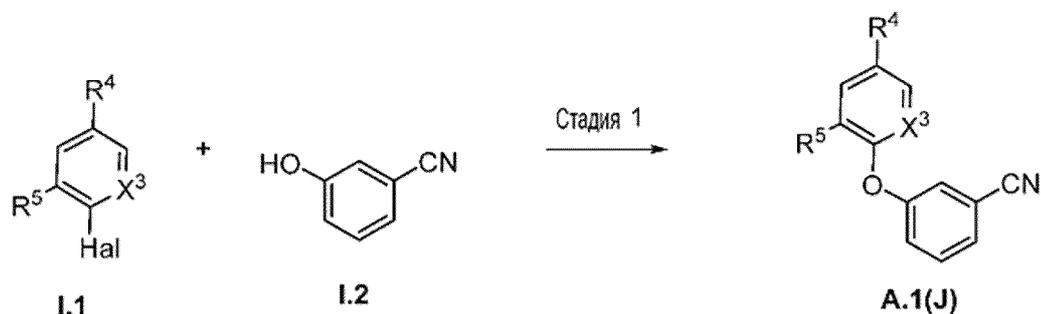


Схема I

Реакцией галогенида I.1 с фенолом I.2 в присутствии основания можно получать промежуточное соединение A.1(I).

Дополнительные схемы J-L для синтезов промежуточных соединений C.1 в схеме C:

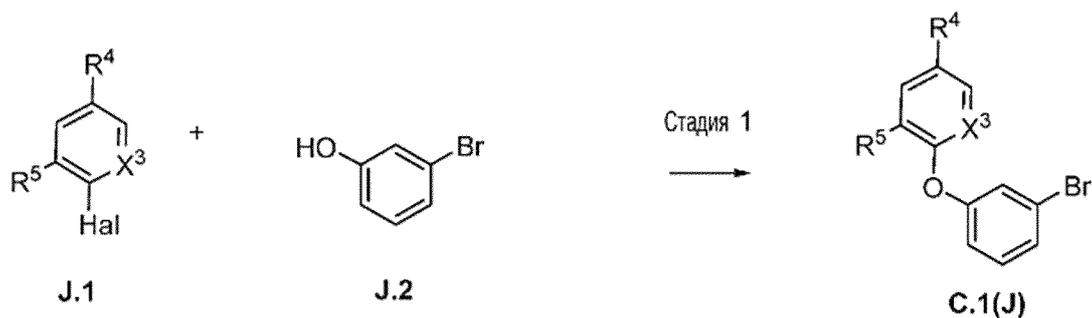


Схема J

Реакцией галогенида J.1 с фенолом J.2 в присутствии основания можно получать промежуточное соединение C.1(J).

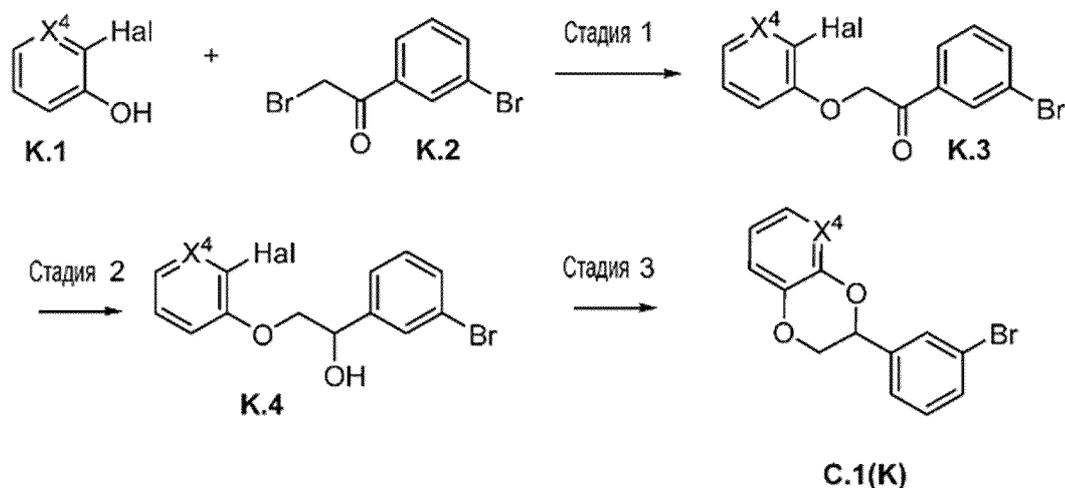


Схема K

Реакцией соединения K.1 с бромидом K.2 в присутствии основания можно получать соединение K.3. Восстановлением на Rh-катализаторе можно получать K.4. В присутствии хирального лиганда можно получать энантимерно чистый K.4. Обработкой на Cu катализаторе при повышенной температуре можно получать соединение C.1(K).

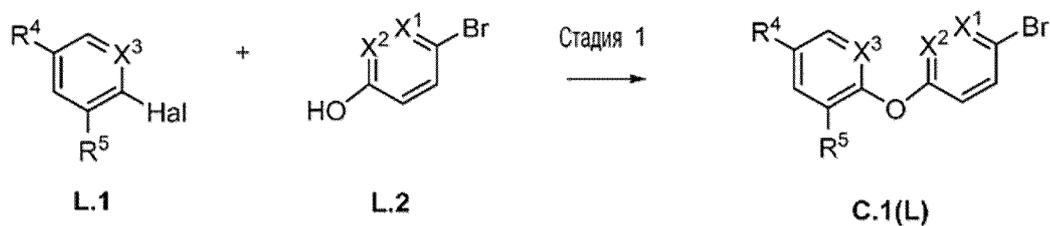


Схема L

Реакцией галогенида L.1 с фенолом L.2 в присутствии основания можно получать промежуточное соединение C.1(L).

Дополнительные схемы M-O для синтезов промежуточных соединений E.1 в схеме E:

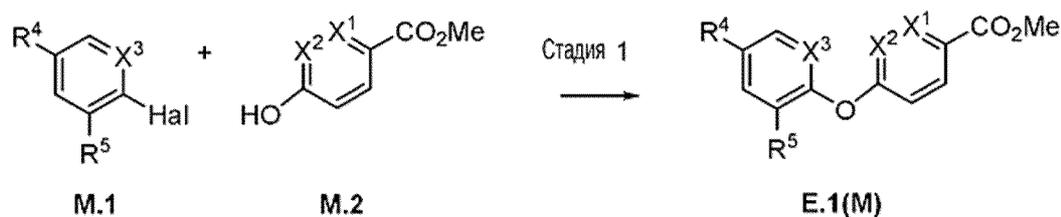


Схема М

Реакцией галогенида **M.1** с фенолом **M.2** в присутствии основания можно получать промежуточное соединение **E.1(M)**.

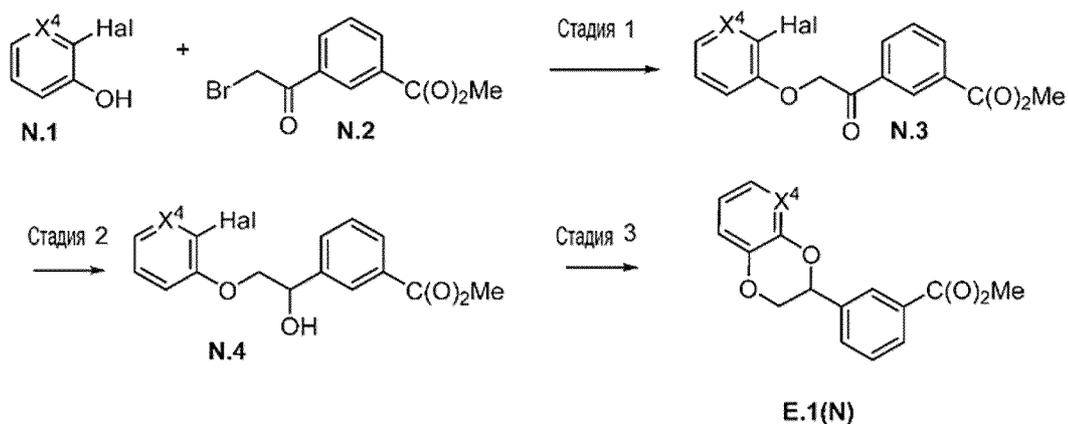


Схема N

Реакцией соединения **N.1** с бромидом **N.2** в присутствии основания можно получать соединение **N.3**. Восстановлением на Rh-катализаторе можно получать **N.4**. В присутствии хирального лиганда можно получать энантимерно чистый **N.4**. Обработкой на Cu катализаторе при повышенной температуре можно получать соединение **E.1(N)**.

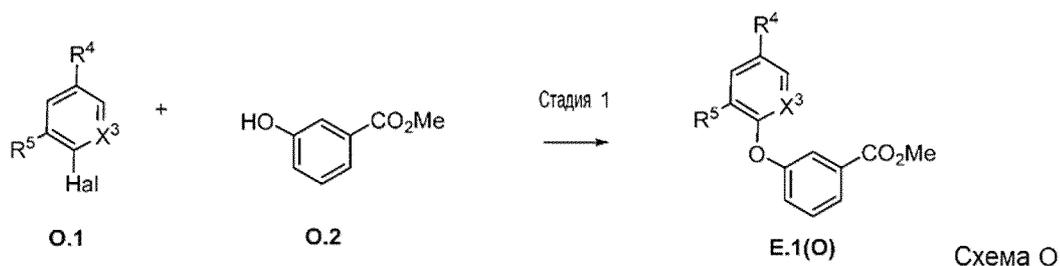


Схема O

Реакцией галогенида **O.1** с фенолом **O.2** в присутствии основания можно получать промежуточное соединение **E.1(O)**.

Дополнительные схемы P-R для синтезов промежуточных соединений **F.1** в схеме F:

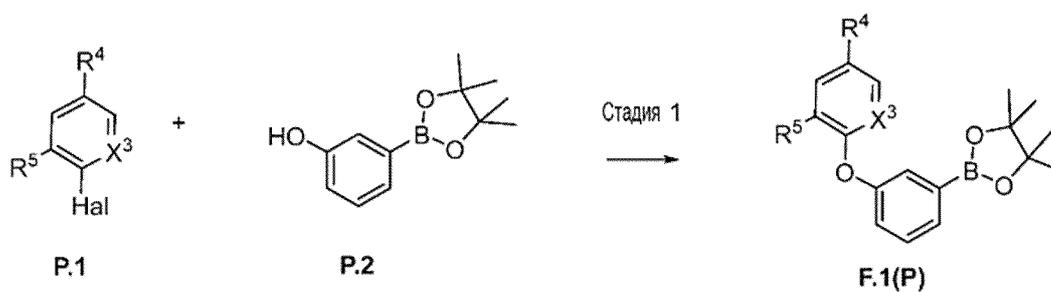


Схема P

Реакцией галогенида P.1 с фенолом P.2 в присутствии основания можно получать промежуточное соединение F.1(P).

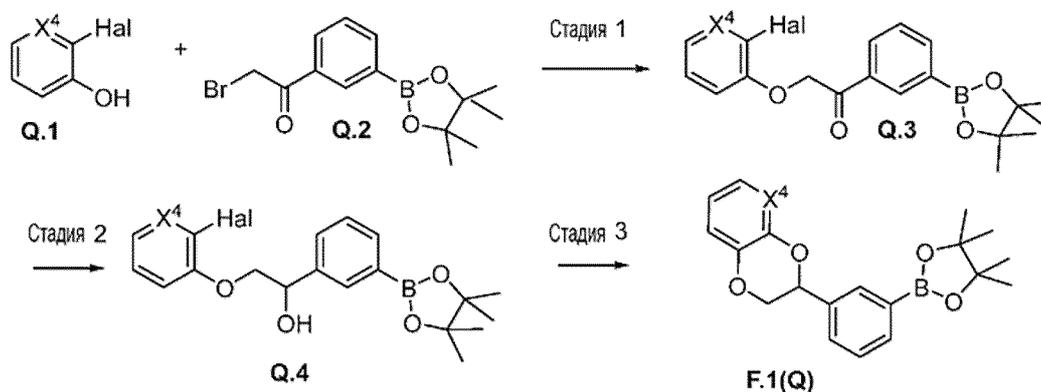


Схема Q

Реакцией соединения Q.1 с бромидом Q.2 в присутствии основания можно получать соединение Q.3. Восстановлением на Rh-катализаторе можно получать Q.4. В присутствии хирального лиганда можно получать энантимерно чистый Q.4. Обработкой на Cu катализаторе при повышенной температуре можно получать соединение F.1(Q).

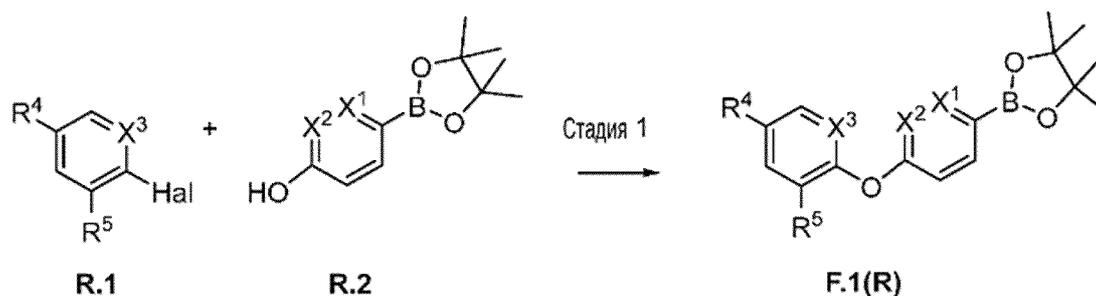


Схема R

Реакцией галогенида R.1 с фенолом R.2 в присутствии основания можно получать промежуточное соединение F.1(R).

Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант способов настоящего изобретения, в которых промежуточный продукт, получаемый на любой их стадии, применяют в качестве исходного материала и проводят остальные стадии, или в которых исходные материалы получают *in situ* в условиях реакции, или в которых компоненты реакционной смеси применяют в форме их солей или оптически чистого

материала. Соединения настоящего изобретения и промежуточные соединения также можно превращать друг в друга в соответствии со способами, обычно известными специалистам в данной области.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен фармацевтический состав, содержащий соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два таких фармацевтически приемлемых носителя, которые описаны в данном документе. Фармацевтический состав может быть составлен в рецептуру для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение (например, путем инъекции, инфузии, трансдермального или местного введения) и ректальное введение. Местное введение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. Фармацевтические составы настоящего изобретения можно получать в твердой форме (включающей без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включающей без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Таблетки могут быть покрыты либо пленочной оболочкой, либо кишечнорастворимой оболочкой в соответствии со способами, известными в данной области техники. Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из

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

б) смазывающих веществ, например, с диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; а также в случае таблеток

с) связующих веществ, например, с алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, натрий-карбоксиметилцеллюлозой и/или поливинилпирролидоном; при необходимости

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

е) абсорбентов, красящих веществ, ароматизаторов и подсластителей.

Соединения настоящего изобретения в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют ценные фармакологические свойства, например, LTA4H-модулирующие свойства, например, продемонстрированные в анализах *in vitro* и *in vivo*, представленных в следующих разделах, и, следовательно, предназначены для терапии или применения в качестве химических веществ для исследований, например, в качестве фармакологически активных соединений.

Соединения настоящего изобретения могут быть полезны в лечении при показаниях, выбранных из: острого или хронического воспаления, анафилактических реакций, аллергических реакций, атопических дерматитов, псориаза, синдрома острой

дыхательной недостаточности, опосредованного иммунокомплексами повреждения легких и хронической обструктивной болезни легких, воспалительных заболеваний кишечника (включая язвенный колит, болезнь Крона и послеоперационную травму), язв желудочно-кишечного тракта, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), нейтрофильных дерматозов (включая, без ограничения, гангренозную приодермию, синдром Свита, акне и нейтрофильную крапивницу), опосредованного иммунокомплексами гломерулонефрита, гнойного гидраденита, аутоиммунных заболеваний (включая инсулинозависимый сахарный диабет, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, остеоартроз и системную красную волчанку), васкулитов (включая, без ограничения, кожные васкулиты, болезнь Бехчета и болезнь Шенлейна-Геноха), нарушений сердечно-сосудистой системы (включая, без ограничения, гипертонию, атеросклероз, аневризму, критическую ишемию нижних конечностей, окклюзионную болезнь периферических артерий, легочную артериальную гипертензию и болезнь Рейно), сепсиса, воспалительной и нейропатической боли, в том числе артритной боли, пародонтоза, в том числе гингивита, воспалений среднего уха, мигрени, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, синдрома Шегрена-Ларссона и онкологических заболеваний (включая без ограничения лейкозы и лимфомы, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак легких, злокачественную меланому, рак почки, опухоли головы и шеи и колоректальный рак).

Таким образом, в качестве еще одного аспекта настоящего изобретения предложено применение соединения любой из формул (I)-(V) или его фармацевтически приемлемой соли или применение соединения любого из примеров 1-46 в терапии. В дополнительном варианте осуществления терапия выбрана для заболевания, при котором лечение возможно путем подавления активности ЛТА4Н. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого перечня, а.и. язвенного колита, акне, гнойного гидраденита, астмы, например, нейтрофильной астмы, псориаза и нейтрофильных воспалительных состояний, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

В качестве еще одного аспекта настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), выбранному из 2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола, (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола и (R)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола или их фармацевтически приемлемых солей для применения в терапии. В еще одном аспекте этого варианта осуществления терапия выбрана из заболевания, которое можно лечить путем подавления ЛТА4Н. В другом аспекте этого варианта осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого перечня, а.и. язвенного колита, акне, гнойного гидраденита, астмы, например, нейтрофильной астмы, псориаза и нейтрофильных воспалительных состояний, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

Таким образом, в качестве еще одного аспекта в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), которое представляет собой (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5)-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол или его фармацевтически приемлемую соль для применения в терапии. В еще одном аспекте этого варианта осуществления терапия выбрана из заболевания, которое можно лечить путем подавления LTA4H. В другом аспекте этого варианта осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого перечня, а.и. язвенного колита, акне, гнойного гидраденита, астмы, например, нейтрофильной астмы, псориаза и нейтрофильных воспалительных состояний, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

В качестве еще одного аспекта в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), которое выбрано из (R)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола, (S)-2-амино-3-(3-(3-((R))-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола, (S)-2-амино-3-(5-(3-((R))-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола и (S)-2-амино-3-(5-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5)-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола или их фармацевтически приемлемых солей, для применения в терапии. В еще одном аспекте этого варианта осуществления терапия выбрана из заболевания, которое можно лечить путем подавления LTA4H. В другом аспекте этого варианта осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого перечня, а.и. язвенного колита, акне, гнойного гидраденита, астмы, например, нейтрофильной астмы, псориаза и нейтрофильных воспалительных состояний, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения заболевания, которое лечится путем подавления LTA4H, включающий введение терапевтически приемлемого количества соединения настоящего изобретения (например, соединения любой из формул (I)-(V) или любого из конкретных соединений из примеров 1-46 или их фармацевтически приемлемых солей). В дополнительном варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого перечня, а.и. язвенного колита, акне, гнойного гидраденита, астмы, например, нейтрофильной астмы, псориаза и нейтрофильных воспалительных состояний, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

Таким образом, в качестве еще одного аспекта в настоящем изобретении предложено применение соединения настоящего изобретения (например, соединения любой из формул (I)-(V) или любого из конкретных соединений из примеров 1-46 или их фармацевтически приемлемых солей) для изготовления лекарственного препарата. В дополнительном варианте осуществления лекарственный препарат предназначен для лечения заболевания, которое можно лечить путем подавления LTA4H. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого перечня, а.и. язвенного колита,

акне, гнойного гидраденита, астмы, например, нейтрофильной астмы, псориаза и нейтрофильных воспалительных состояний, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

Фармацевтический состав или комбинация настоящего изобретения могут быть, например, в виде стандартной дозы, содержащей примерно 1-1000 мг активного ингредиента(-ов) в случае субъекта весом примерно 50-70 кг.

Комбинации

«Комбинация» относится к фиксированной комбинации в одной стандартной лекарственной форме либо к комбинированному введению, где соединение настоящего изобретения и партнер по комбинации (например, другое лекарственное средство, которое поясняется ниже, также называемое «терапевтическим средством» или «совместно применяемым средством») можно вводить независимо в одно и то же время или по отдельности в пределах временных интервалов, особенно, если данные временные интервалы позволяют партнерам по комбинации проявить совместное, например, синергическое, действие. Отдельные компоненты могут быть упакованы в наборе или раздельно. Один или оба компонента (например, порошки или жидкости) перед введением можно восстанавливать или разбавлять до требуемой дозы. Используемые в данном документе термины «совместное введение» или «комбинированное введение» и т.п. предназначены охватывать введение выбранного партнера по комбинации одному субъекту, нуждающемуся в этом (например, пациенту), и включать в себя схемы лечения, в которых средства необязательно вводят одним и тем же путем введения или в одно и то же время. Используемый в данном документе термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, который получают в результате смешивания или комбинирования более чем одного терапевтического средства, и включает фиксированные и нефиксированные комбинации терапевтических средств. Термин «фиксированная комбинация» означает, что оба терапевтические средства, например, соединение настоящего изобретения и партнер по комбинации, вводят пациенту одновременно в виде единого препарата или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что оба терапевтические средства, например, соединение настоящего изобретения и партнер по комбинации, вводятся пациенту как отдельные препараты одновременно, параллельно или последовательно без конкретных временных ограничений, причем такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также применяется в отношении «коктейльной терапии», например введения трех или более терапевтических средств.

Под «комбинацией» подразумевается либо фиксированная комбинация в одной стандартной лекарственной форме, либо комбинированное введение, при котором соединение настоящего изобретения и партнер по комбинации можно вводить независимо друг от друга в одно и то же время или по отдельности в пределах временных интервалов, которые особенно позволяют партнерам по комбинации проявить совместное, например, синергическое, действие. Отдельные компоненты могут быть упакованы вместе в наборе

или отдельно. Один или оба компонента (например, порошки или жидкости) перед введением можно восстанавливать или разбавлять до требуемой дозы.

Используемый в данном документе термин «фармацевтическая комбинация» относится либо к фиксированной комбинации в одной стандартной лекарственной форме, либо к нефиксированной комбинации или набору из компонентов для комбинированного введения, где два или более терапевтических средства можно вводить независимо в одно и то же время или по отдельности в пределах временных интервалов, особенно если эти временные интервалы позволяют партнерам по комбинации проявить совместное, например, синергическое, действие.

Термин «комбинированная терапия» относится к введению двух или более терапевтических средств для лечения терапевтического состояния или нарушения, описанных в настоящем изобретении. Такое введение охватывает совместное введение данных терапевтических средств по существу одновременно, как, например, в одной капсуле, имеющей фиксированное соотношение активных ингредиентов. В качестве альтернативы такое введение охватывает совместное введение в нескольких или в отдельных контейнерах (например, таблетках, капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Порошки и/или жидкости можно восстанавливать или разбавлять до требуемой дозы перед введением. Кроме того, такое введение также охватывает применение каждого типа терапевтических средств последовательно, или примерно в одно и то же время, или в разные моменты времени. В любом случае схема лечения будет обеспечивать благоприятное действие комбинации лекарственных средств в лечении состояний или нарушений, описанных в данном документе.

Соединение настоящего изобретения можно вводить одновременно с, либо до или после одного или нескольких других терапевтических средств. Соединение настоящего изобретения можно вводить отдельно от других средств одним и тем же или другим путем введения или же вместе с ними в одном фармацевтическом составе. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которое терапевтически активно или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением настоящего изобретения.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен продукт, содержащий соединение настоящего изобретения и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, опосредованного LTA4H. Продукты, представленные в виде комбинированного препарата, включают состав, содержащий соединение настоящего изобретения вместе с другим(-и) терапевтическим(-и) средством(-и) в том же фармацевтическом составе, или соединение настоящего изобретения и другое(-ие) терапевтическое(-ие) средство(-а) в отдельной форме, например в виде набора.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен фармацевтический состав, содержащий соединение настоящего изобретения и другое(-ие) терапевтическое(-ие) средство(-а). Фармацевтический состав необязательно может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен набор, содержащий два или более отдельных фармацевтических состава, по меньшей мере один из которых содержит соединение настоящего изобретения. В одном варианте осуществления набор содержит приспособления для раздельного содержания указанных составов, такие как контейнер, секционная бутылка или секционный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, обычно применяемая для упаковывания таблеток, капсул и т.п.

Набор настоящего изобретения может использоваться для введения различных лекарственных форм, например, пероральной и парентеральной, для введения отдельных составов с различными интервалами между приемами доз или для подбора доз отдельных составов относительно друг друга. Для содействия соблюдению режима лечения набор настоящего изобретения, как правило, содержит инструкции по введению.

При комбинированной терапии согласно настоящему изобретению соединение настоящего изобретения и другое терапевтическое средство может быть произведено и/или составлено в рецептуры одним и тем же или разными производителями. Кроме того, соединение настоящего изобретения и другое терапевтическое средство можно объединять в средство для комбинированной терапии: (i) до того, как комбинированный продукт попадает к лечащим врачам (например, в случае набора, содержащего соединение настоящего изобретения и другое терапевтическое средство); (ii) самими лечащими врачами (или под наблюдением лечащего врача) незадолго до введения; (iii) в организме пациентов, например во время последовательного введения соединения настоящего изобретения и другого терапевтического средства.

Соответственно, в настоящем изобретении предложено применение соединения настоящего изобретения для лечения заболевания или состояния, опосредованного LT14H, где лекарственный препарат приготовлен для совместного введения с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также предложено применение другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного LT14H, где лекарственный препарат вводят вместе с соединением настоящего изобретения.

В настоящем изобретении также предложено соединение настоящего изобретения для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного LT14H, где соединение настоящего изобретения получено для совместного введения с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также предложено другое терапевтическое средство для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного LT14H, где другое терапевтическое средство приготовлено для совместного введения с соединением настоящего изобретения. В настоящем изобретении

также предложено соединение настоящего изобретения для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного LT14H, где соединение настоящего изобретения вводят вместе с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также предложено другое терапевтическое средство для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного LT14H, где другое терапевтическое средство вводят вместе с соединением настоящего изобретения.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения настоящего изобретения для лечения заболевания или состояния, опосредованного LT14H, при этом пациент ранее (например, в пределах 24 часов) получал лечение другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также предложено применение другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного LT14H, при этом пациент ранее (например, в пределах 24 часов) получал лечение соединением настоящего изобретения.

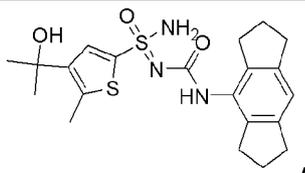
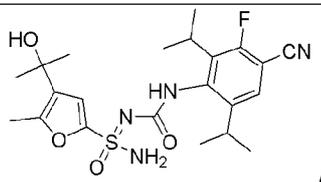
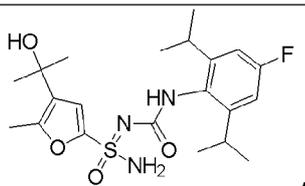
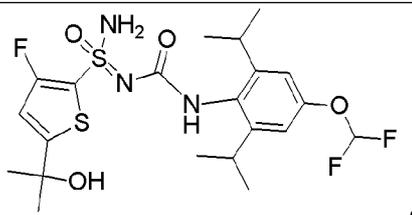
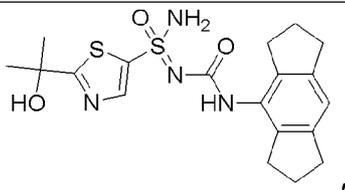
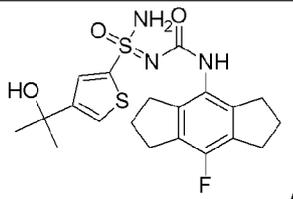
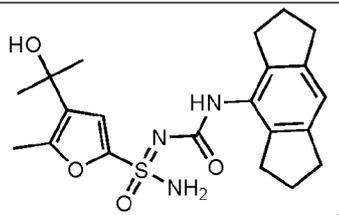
В одном варианте осуществлен ия терапевтическое средство выбрано из: ингибитора COX, антагониста цистеинил-лейкотриеновых рецепторов (включая монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст), ингибитора лейкотриен-С4-синтазы (LTC4S), ингибитора NLRP3, статина, сульфасалазина, месалазина, ингибитора кальциневрина, например, циклоспорина А или FK 506; ингибитора mTOR, например рапамицина, 40-О-(2-гидроксиэтил)рапамицина, биолимус-7 или биолимус-9; аскомицина, обладающего иммуносупрессивными свойствами, например, АВТ-281, ASM981; кортикостероидов; циклофосамида; азатиоприна; метотрексата; лефлуномида; мизорибина; микофеноловой кислоты или соли; микофенолата мофетила; ингибитора IL-1-бета.

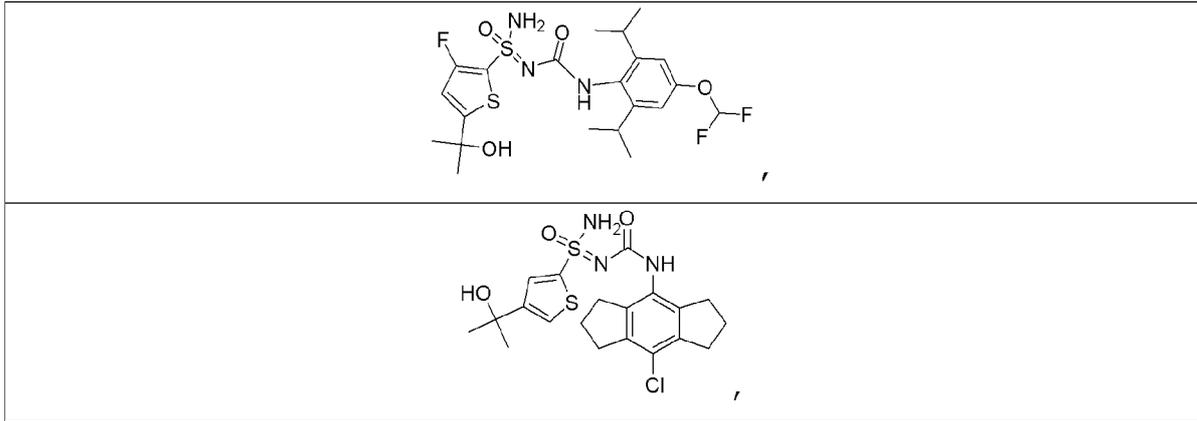
Конкретные индивидуальные комбинации, которые могут предоставить определенные лечебные преимущества, включают ингибиторы NLRP3 или ингибиторы LTC4S.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения, соответствующего любой из формул (I)-(V), или его фармацевтически приемлемой соли с ингибитором NLRP3.

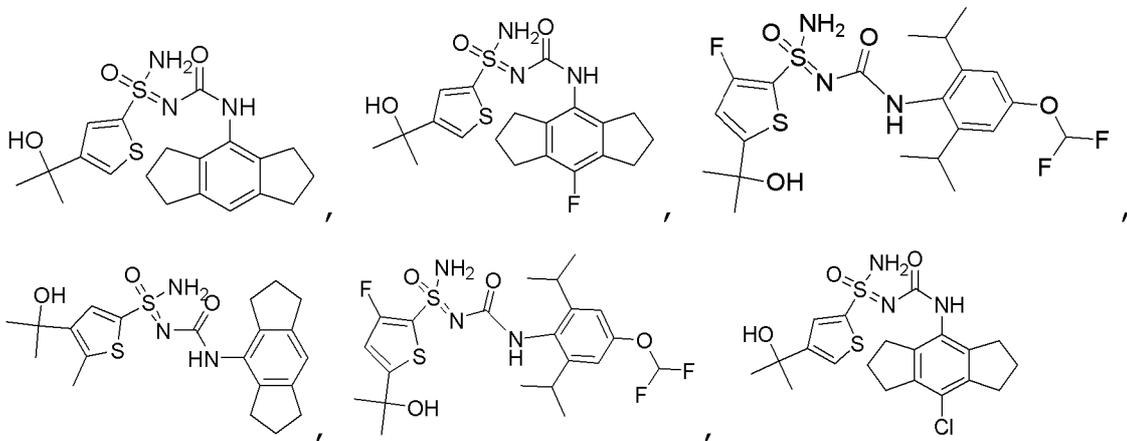
Примеры ингибиторов NLRP3 для использования в указанной комбинации описаны в патентных заявках PCT: WO/2020/234715, WO/2020/021447, WO/2017/184624, WO/2017/184623, WO/2017/184604, WO/2019/023147, WO/2019/023145, WO/2020/010140, WO/2019/079119, WO/2020/010143, WO/2020/102096, WO/2020/010118, WO/2020/086732, WO/2020/086728, WO/2020/102576, WO/2020/102574, WO/2020/102100, WO/2020/102098, WO/2020/154321 и WO/2020/154499.

Более конкретно, ингибиторы NLRP3 для применения в указанной комбинации выбирают из группы, состоящей из:





или их фармацевтически приемлемых солей, предпочтительно из группы, состоящей из:



или их фармацевтически приемлемых солей.

Более конкретно, ингибитор NLRP3 для применения в указанной комбинации представляет собой:



или его фармацевтически приемлемые соли.

В другом варианте осуществления ингибитор NLRP3 для применения в указанной комбинации выбран из соединений, конкретно описанных в WO 2020/234715. В одном аспекте этого варианта осуществления ингибитор NLRP3 выбран из 3-метил-2-(5-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(трифторметил)фенола, (S)-3-метил-2-(5-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(трифторметил)фенола и (R)-3-метил-2-(5-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(трифторметил)фенола или их фармацевтически приемлемых солей, предпочтительным является (R)-3-метил-2-(5-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-

(трифторметил)фенол или его фармацевтически приемлемая соль. В другом аспекте этого варианта осуществления ингибитор NLRP3, раскрытый в WO 2020/234715, выбран из 2-(4-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(трифторметил)фенола, (S)-2-(4-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(трифторметил)фенола и (R)-2-(4-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(трифторметил)фенола или их фармацевтически приемлемых солей, предпочтительным является (R)-2-(4-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(трифторметил)фенол или его фармацевтически приемлемая соль. В еще одном аспекте этого варианта осуществления ингибитор NLRP3, раскрытый в WO 2020/234715, выбран из 2-(6-((3-гидроксициклогексил)амино)пиридазин-3-ил)-3-метил-5-(трифторметил)фенола, 2-(6-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)пиридазин-3-ил)-3-метил-5-(трифторметил)фенола, 2-(6-(((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)пиридазин-3-ил)-3-метил-5-(трифторметил)фенола, 2-(6-(((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)амино)пиридазин-3-ил)-3-метил-5-(трифторметил)фенола или их фармацевтически приемлемых солей, предпочтительное соединение представляет собой 2-(6-(((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)амино)пиридазин-3-ил)-3-метил-5-(трифторметил)фенол или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения, соответствующего любой из формул (I)-(V), или его фармацевтически приемлемой соли с ингибитором NLRP₃, как описано выше, для применения при лечении гнойного гидраденита или НАСГ.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации любого из соединений формул (I)-(V) или их фармацевтически приемлемой соли с ингибитором LTC_{4S}.

Примерами ингибиторов LTC_{4S} для использования в указанной комбинации являются один из примеров с 1 по 120, описанных в заявке на патент РСТ WO 2022/034529, которая включена в настоящий документ ссылкой.

Более конкретно, ингибиторы LTC_{4S} для применения в указанной комбинации выбирают из группы, состоящей из: 1-(3,4-дифторфенил)-9-(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)-1,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-она; 9-(2-амино-6-(4-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)-1-(3,4-дифторфенил)-1,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-она; (R)-9-(2-амино-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)пиримидин-4-ил)-1-(3,4-дифторфенил)-3-окса-1,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-она; (S)-9-(2-амино-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)пиримидин-4-ил)-1-(3,4-дифторфенил)-3-окса-1,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-она; 9-(2-амино-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(3,4-дифторфенил)-1,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-она и 9-(2-амино-6-(1,1-дифторэтил)пиримидин-4-ил)-1-(3,4-дифторфенил)-1,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-она или их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации любого из соединений формул (I)-(V) или их фармацевтически приемлемой соли с

ингибитором LTC4S для применения в лечении астмы или атопического дерматита.

В одном варианте осуществления изобретения предложен продукт, содержащий (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор NLRP3, как определено выше, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

В другом варианте осуществления изобретения предложен продукт - (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол или его фармацевтически приемлемая соль и ингибитор LTC4S, как определено выше, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

В одном варианте осуществления изобретения предложен фармацевтический состав, содержащий (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол или его фармацевтически приемлемую соль - ингибитор NLRP3, как определено выше, и фармацевтически приемлемый носитель.

В дополнительном варианте осуществления изобретения предложен фармацевтический состав, содержащий (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол или его фармацевтически приемлемую соль - ингибитор LTC4S и фармацевтически приемлемый носитель.

Биологические анализы и данные

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль проявляют ценные фармакологические свойства, например, свойства, восприимчивые к LTA4H, например, как показано в испытаниях, представленных в следующих разделах, и следовательно они показаны для терапии, связанной с LTA4H.

а) Анализ человеческого фермента LTA4H:

Гидролаза лейкотриена A4 (LTA4H) катализирует винилологический гидролиз эпоксида лейкотриена A4 (LTA4) в провоспалительный медиатор LTB4. LTA4H также способен катализировать гидролиз ди- и трипептидных субстратов, а также хромогенных 7-амино-4-метилкумариновых (АМК) производных аминокислот. АМК производное аргинина (Arg-АМК) можно использовать в качестве заменителя субстрата для LTA4H и позволяет измерять активность фермента и значений IC₅₀ соединения путем отслеживания интенсивности флуоресценции при высвобождении АМК.

Для исследования соединений соединения поставляют в виде 10 мМ исходных растворов в 90% ДМСО (10% воды) в матричных пробирках. Из этого готовят серию разведений 1:5 с начальной концентрацией 10 мМ, снижающейся до 0,64 мМ. Для ферментативного анализа в каждую лунку переносят 0,5 мкл раствора соединения и в лунку добавляют 24,5 мкл буфера для анализа (50 мМ Tris-буфера, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 10 мМ CaCl₂), а затем 25 мкл раствора фермента (36 нМ человеческого LTA4H в буфере для анализа). Смесь соединения-фермент инкубируют при комнатной температуре в течение 15 минут перед добавлением 50 мкл раствора субстрата. Конечная концентрация

субстрата выбрана как 600 мкМ, что примерно соответствует значению КМ Arg-АМК, при конечной концентрации фермента 9 нМ. После добавления субстрата планшет немедленно помещают в спектрофлуориметр и измеряют флуоресценцию каждые 10 минут в течение 60 минут с использованием настройки фильтра с длиной волны возбуждения $\lambda=380$ нм и длиной волны испускания $\lambda=460$ нм. АМК в различных концентрациях (0,00128-100 мкМ) в буфере для анализа используют в качестве стандартной кривой. Необработанные данные преобразуют в скорость (моль в минуту) с использованием калибровочной кривой АМК, рассчитанной для стандарта АМК. Данные анализируют с помощью программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad software Inc.) с использованием нелинейной регрессии для определения значения IC_{50} ингибиторов LTA4H.

Ввиду дизайна анализа максимально обнаруживаемая активность соединений составляет примерно 2-3 нМ. Поэтому соединения, активность которых теоретически может привести к значению IC_{50} ниже 2 нМ, приведены как 2 нМ (= нижний порог анализа). Эффективность испытуемых соединений показана в таблице 1 (приведены средние значения не менее 3 измерений).

б) Анализ цельной крови человека:

Соединения исследуют в анализе цельной крови человека (hWB) для проверки их способности подавлять биосинтез LTB₄ в клеточной системе человека. С этой целью свежую кровь добровольцев отбирают в гепаринизированные пробирки (Vacutainer) путем венепункции. Кровь разбавляют 1:3 средой RPMI (Roswell Park Memorial Institute) и аликвоты по 200 мкл переносят в 96-луночные планшеты с круглым дном для культивирования клеток. Для тестирования соединений соединения поставляли в виде исходных растворов в концентрации, составляющей 10 мМ, в 90% ДМСО в пробирках Matrix. Из этого готовят четырехкратное серийное разведение с начальной концентрацией 250 мкМ, снижающейся до 2,45 мкМ. 4 мкл разведения соединения или носителя добавляют к 200 мкл крови и инкубируют в течение 4 часов при 37°C во влажном инкубаторе. Затем кровь стимулируют кальциевым ионофором A23187 (Sigma) в концентрации 10 мкг/мл или равным объемом ДМСО (контроль) и инкубируют еще 15 мин при 37°C во влажном инкубаторе. Инкубирование завершают центрифугированием при 300 g в течение 10 мин при 22°C. Надосадочную жидкость плазмы отбирают и переносят в 96-луночный планшет для определения эйкозаноидов с помощью ELISA (схемы анализа) в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем, после разведения 1:20 в буфере для анализа. Данные анализируют с помощью программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad software Inc.) с использованием нелинейной регрессии для определения значения IC_{50} ингибиторов LTA4H. Эффективность испытанных соединений приведена в таблице 1.

Таблица 1

	Arg-АМК IC_{50} (нМ)	hWB IC_{50} (нМ)
	нМ	нМ

Пример 01	0,6	91
Пример 02	2,1	72
Пример 03	1,5	100
Пример 04	11,8	327
Пример 05	28,3	1850
Пример 06	9,4	510
Пример 07	1,8	117
Пример 08	1,4	54
Пример 09	2,5	74
Пример 10	6,3	141
Пример 11	1,0	44
Пример 12	3,6	115
Пример 13	2,5	51
Пример 14	2,3	39
Пример 15	2,9	79
Пример 16	2,4	229
Пример 17	16,7	297
Пример 18	6,1	343
Пример 19	4,9	65
Пример 20	3,2	75
Пример 21	3,1	123
Пример 22	2,7	89
Пример 23	37,6	753
Пример 24	2,0	379
Пример 25	160,2	н.о.
Пример 26	2,6	89
Пример 27	3,3	214
Пример 28	6,2	504
Пример 29	1,5	162
Пример 30	1,3	69
Пример 31	4,5	179
Пример 32	2,9	45
Пример 33	2,4	290
Пример 34	4,0	800

Пример 35	15,8	н.о.
Пример 36	2,9	60
Пример 37	2,6	47
Пример 38	7,4	515
Пример 39	2,2	63
Пример 40	2,6	62

Получение соединений

Соединения настоящего изобретения можно получать, следуя описанию, данному в следующих примерах.

Сокращения:

Вос: трет-бутилоксикарбонил

CAN: церико-аммиачная селитра

ДХМ: дихлорметан

DIAD: (E)-ди-трет-бутилдиазен-1,2-дикарбоксилат

DMAP: 4-(диметиламино)-пиридин

DMФА: диметилформаид

DMCO: диметилсульфоксид

Hal: галоген

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

MTBE: трет-бутилметилловый эфир

ЯМР: ядерный магнитный резонанс

PdCl₂(dtbpf): 1,1'-Бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен дихлорид палладия

к.т.: комнатная температура

СФХ: сверхкритическая флюидная хроматография

TBDMSCl: трет-бутилдиметилсилилхлорид

ТГФ: тетрагидрофуран

TMEDA: тетраметилэтилендиамин

TMS триметилсилил

СВЭЖХ сверхэффективная жидкостная хроматография

Подробности анализа

ЯМР-спектроскопия

Спектры ЯМР получали с использованием спектрометров Bruker Ultrashield™ 400 (400 МГц). Все спектры ¹H ЯМР представлены в единицах δ (м.д.) и были записаны, например, в CDCl₃, DMCO-d₆ или CD₃OD, относительно пиков растворителя.

Аналитическая жидкостная хроматография

Системы СВЭЖХ/МС Waters Acquity (Waters, Милфорд, Массачусетс), оснащенные устройством управления двойным градиентом растворителей, приспособлением для обращения с образцами, устройством управления колонками, детектором с фотодиодной матрицей (PDA) и МС-детектором Waters ZQ2000. УФ-

поглощение отслеживали при $\lambda=210-450$ нМ. Детектор МС работал в непрерывном чередующемся положительном/отрицательном режиме ESI с полным сканированием от 120 до 1200 Да за 0,3 секунды. Масс-спектры получали и сохраняли в центроидном режиме. Подтверждение молекулярной массы на основе МС основывалось на образовании псевдомолекулярных ионов $[M+H]^+$ в положительном режиме.

Метод А: Колонка: Acquity UPLC HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм при 60°C, элюент А: H₂O+0,05% HCOOH+3,75 mM ацетат аммония, В: ACN+0,04% HCOOH, градиент: 5→98% В за 1,4 мин, 98% В за 0,4 мин, 98→5% В за 0,1 мин, 5% В за 0,1 мин; расход: 1,0 мл/мин

Метод В: Колонка: Acquity UPLC HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм при 60°C, элюент А: H₂O 0,05% HCOOH 3,75 mM ацетат аммония, В: ACN+0,04% HCOOH, градиент: 5-98% В за 9,4 мин, 98% В за 0,4 мин, 98→5% В за 0,1 мин, 5% В за 0,1 мин; расход: 1,0 мл/мин.

Метод С: Колонка: Acquity CORTECS C18, 2,7 мкм, 2,1×50 мм при 80°C, элюент А: H₂O 0,05% HCOOH 4,76% iPrOH 3,75 mM ацетат аммония, В: iPrOH 0,05% HCOOH, градиент: исходный 1% В, 1→50% В за 1,4 мин, 50→98% В за 0,3 мин; 0,1 мин 98% В; расход: 1,0 мл/мин.

Препаративные методы:

флэш-хроматография: Teledyne ISCO, CombiFlash Rf. Колонка: предварительно упакованные картриджи RediSep Rf. Образцы обычно адсорбировали на ISOLUTE™.

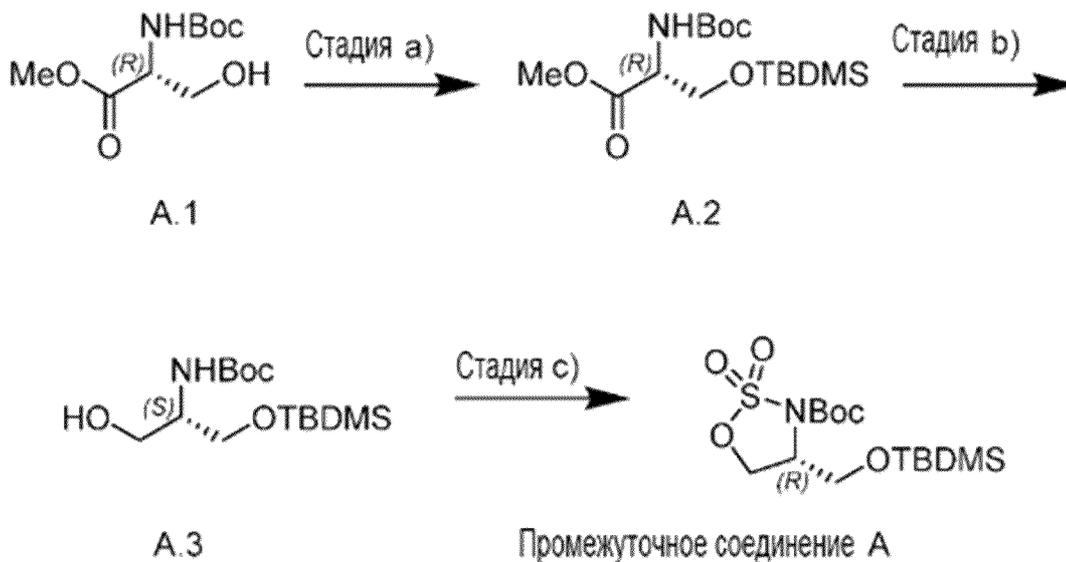
СФХ: Waters Preparative SFC-100-MS; Обнаружение: Waters 2998 Photodiode Matrix Detector и Waters MS Single Quadrupole Detection; Модификатор: метанол; ABPR: 120 бар; Температура колонки: 40°C; расход: 100 г/мин.

Препаративная ВЭЖХ: Система Waters Autopurification-МС; Обнаружение: Waters 2998 Photodiode Matrix Detector и Waters MS Single Quadrupole Detection; Температура колонки: к.т.; элюент А: вода; элюент В: ацетонитрил, оба содержат 0,1% ТФУК или 0,1% NH₄OH.

Все реагенты, исходные материалы и промежуточные соединения, использованные в данных примерах, приобретали у поставщиков или легко получали способами, известными специалистам в данной области техники.

Синтезы промежуточных продуктов:

Промежуточный продукт А



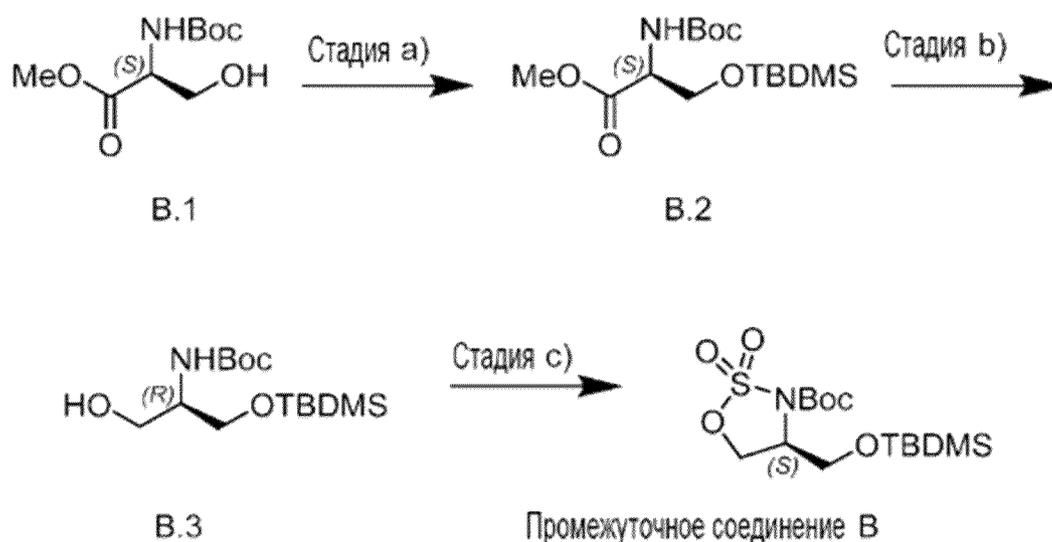
Стадия а) Метил N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(трет-бутилдиметилсилил)-D-серинат (A.2). К раствору A.1 (5,0 г, 22,8 ммоль) и имидазола (2,33 г, 34,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (75 мл) добавляли раствор TBDMSCl (4,70 г, 29,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) в течение 20 мин на холоду (лед) в атмосфере аргона. Полученную бесцветную суспензию перемешивали еще 40 мин на холоду (лед). Еще холодную реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя МТВЕ. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором и сушили над Na_2SO_4 . Выпаривание дало соединение A.2 в виде желтоватого масла (8,44 г, количественный), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ТСХ: $R_f=0,73$ (циклогексан/этилацетат 7:3, KMnO_4 -окрашивание); ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta=5,31$ (1H, br d), 4,33 (1H, ddd), 4,02 (1H, dd), 3,80 (1H, dd), 3,72 (3H, s), 1,44 (9H, s), 0,84 (9H, s), 0,01 (3H, s), 0,00 (3H, s).

Стадия б) трет-бутил-(S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (A.3). К раствору соединения A.2 (7,16 г, 21,5 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли LiNH_2 (0,94 г, 42,9 ммоль) на холоду (лед) в атмосфере аргона. Во время добавления наблюдалось слабое вспенивание. Перемешивание продолжали в течение ночи при 25°C . Затем реакционную смесь выливали на полунасыщенный раствор NH_4Cl (250 мл) и экстрагировали, используя МТВЕ. Объединенные органические слои промывали соляным раствором и сушили над Na_2SO_4 . Путем выпаривания досуха получали соединение A.3 в виде бесцветного масла (6,30 г, 96%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ТСХ: $R_f=0,17$ (циклогексан/этилацетат 8:2, KMnO_4 -окрашивание); ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta=5,06$ (1H, br s), 3,70-3,89 (3H, m), 3,49-3,65 (2H, m), 1,38 (9H, s), 0,82 (9H, s), 0,02 (3H, s), 0,00 (3H, s).

Стадия с) трет-Бутил-(R)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксид (A). Имидазол (8,42 г, 124 ммоль) суспендировали в CH_2Cl_2 (100 мл) в атмосфере аргона и охлаждали до 0°C . В течение 10 мин добавляли раствор SOCl_2 (2,70 мл, 37,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C . Образовавшуюся густую бесцветную суспензию

перемешивали в течение 1 часа при 25°C. Затем внутреннюю температуру снижали до -10 °C и добавляли по каплям раствор А.3 (6,30 г, 20,6 ммоль) в течение 10 мин. Холодную баню удаляли и продолжали перемешивание в течение 1,5 ч. Затем добавляли воду (150 мл) и смесь экстрагировали, используя CH₂Cl₂. Объединенные органические экстракты промывали 10% водным раствором лимонной кислоты и соляным раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли и желтоватое масло (6,82 г, 94%, смесь диастереоизомерных сульфоксидов) растворяли в ацетонитриле (150 мл). Затем добавляли RuCl₃ · H₂O (93 мг, 0,4 ммоль, 2 мол.%) с последующим добавлением по каплям раствора NaIO₄ (6,62 г, 30,1 ммоль) в воде (75 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C, охлаждая льдом. После перемешивания при 0°C в течение дополнительных 45 минут к желто-коричневой суспензии добавляли этилацетат (150 мл) и Nuflow (25 г). Все твердые вещества отфильтровывали и водный слой фильтрата экстрагировали смесью этилацетат/МТВЕ 3:1 (100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, 5%-ным водным раствором тиосульфата натрия и снова соляным раствором. Сушкой над Na₂SO₄ и выпариванием растворителя получали твердое загрязненное желтоватое масло. Твердые вещества можно удалять растиранием с циклогексаном. Обработкой с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат) получали соединение А в виде бесцветного масла, которое затвердевало при отстаивании (3,88 г, 51%). ТСХ: R_f=0,41 (циклогексан/этилацетат 85:15, KMnO₄-окрашивание); [α]_D²³: -25° (с=1, CH₂Cl₂); ¹H ЯМР (CDCl₃): δ=4,47-4,57 (2H, m), 4,18 (1H, m), 3,78 (1H, dd), 3,69 (1H, t), 1,47 (9H, s), 0,81 (9H, s), 0,01 (3H, s), 0,00 (3H, s).

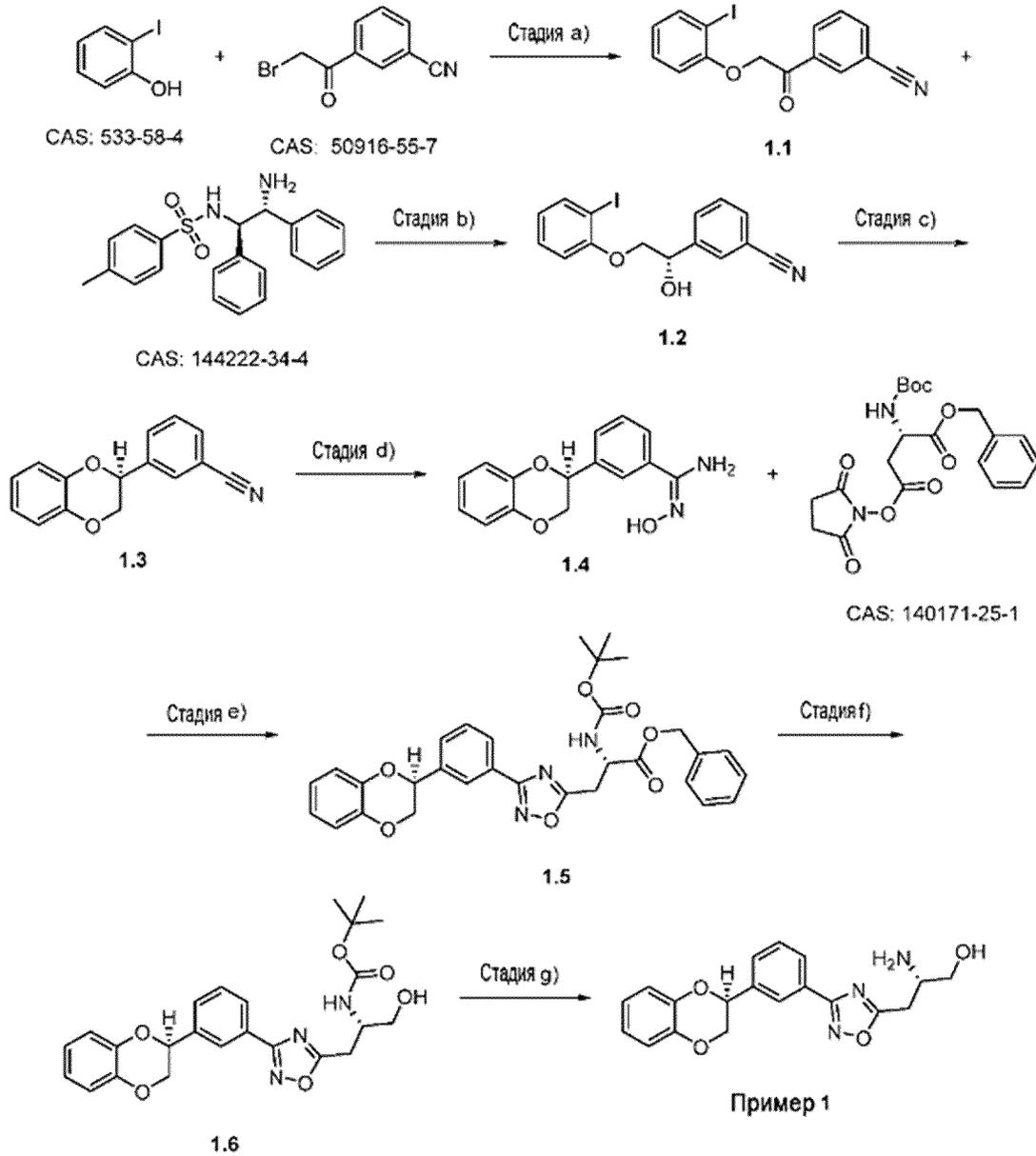
Промежуточное соединение В



Промежуточное соединение В получали способами, аналогичными способам синтеза промежуточного соединения А, заменяя А.1 его S-энантиомером - В.1. [α]_D²³: +20,2° (с=1, CH₂Cl₂); ¹H ЯМР (CDCl₃): δ=4,48-4,58 (2H, m), 4,18 (1H, m), 3,78 (1H, dd), 3,69 (1H, t), 1,47 (9H, s), 0,81 (9H, s), 0,00 (6H, s).

Синтез соединений примеров:

Пример 1 (S)-2-амино-3-(3-(3-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол



Стадия а) 3-(2-(2-йодфенокси)ацетил)бензонитрил (1.1). В соответствии с WO 2013/134226: В одnogорлую колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, вносили 2-йодофенол (10,51 г, 46,8 ммоль), ацетонитрил (16,5 мл) и карбонат калия (7,12 г, 51,5 ммоль). Суспензию розового цвета перемешивали в течение 1,5 ч при к.т. 3-(2-Бромацетил)бензонитрил (12,15 г, 51,5 ммоль), растворенный в ацетонитриле (33 мл), добавляли по каплям за 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Вносили дополнительное количество карбоната калия (380 мг) и 3-(2-бромацетил)бензонитрила (600 мг). Через 2 часа реакционную смесь охлаждали до 15°C и гасили 2М соляной кислотой (30 мл). Добавляли воду (100 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органический слой промывали водой (2×100 мл) и соляным раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и

концентрировали в вакууме, получая (1.1) в виде смолы бежевого цвета (19,24 г, количественный). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,15 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d₆): $\delta=5,71$ (s, 2 H), 6,77 (t, J=7,52 Гц, 1 H), 7,00 (d, J=8,19 Гц, 1 H), 7,31 (t, J=7,64 Гц, 1 H), 7,76-7,86 (m, 2 H), 8,17 (d, J=7,70 Гц, 1 H), 8,27 (d, J=7,95 Гц, 1 H), 8,52 (s, 1 H). MS/ESI+ 364,3 [M+H]⁺.381,1 [M+NH₄]⁺.

Стадия б) (S)-3-(1-Гидрокси-2-(2-йодфенокси)этил)бензонитрил (1.2). В соответствии с WO 2013/134226, стр. 79, А-8: В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную магнитной мешалкой и термометром, вносили 3-(2-(2-йодфенокси)ацетил)бензонитрил (1.1) (19,2 г, 46,5 ммоль), а затем ацетонитрил (86 мл). Через слегка мутную смесь барботировали аргон в течение 5 мин. Добавляли N-((1R,2R)-2-амино-1,2-дифенилэтил)-4-метилбензолсульфонамид (0,239 г, 0,651 ммоль), Cr^{*}RhCl₂ димер (CAS: 12354-85-7) (0,173 г, 0,279 ммоль) и триэтиламин (15,48 мл, 112 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли муравьиную кислоту (6,25 мл, 163 ммоль) за 10 мин при температуре ниже 15°C. Через 30 мин при 10°C реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водой (200 мл) при энергичном перемешивании. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом и органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая (1.2) (19,76 г неочищенного продукта). С помощью хроматографии на диоксиде кремния (градиент: гептан/этилацетат) получали (1.2) в виде бесцветной смолы (13,86 г, 77%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,08 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d₆): $\delta=4,09$ (dd, J=9,78, 5,50 Гц, 1 H), 4,18 (dd, J=9,66, 5,75 Гц, 1 H), 5,03 (t, J=5,20 Гц, 1 H), 5,89 (s, 1 H) 6,73 (t, J=7,46 Гц, 1 H), 7,00 (d, J=8,31 Гц, 1 H), 7,32 (t, J=7,76 Гц, 1 H), 7,52-7,62 (m, 1 H), 7,70-7,78 (m, 2 H), 7,87 (d, J=7,70 Гц, 1 H), 7,96 (s, 1 H). MS/ESI+ 383,1 [M+NH₄]⁺.

Стадия с) (S)-3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)бензонитрил (1.3). В двухгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, вносили (S)-3-(1-гидрокси-2-(2-йодфенокси)этил)бензонитрил (1.2) (8,76 г, 21,59 ммоль), а затем ДМФА (72 мл). Добавляли карбонат цезия (14,07 г, 43,2 ммоль), йодид Cu(I) (0,411 г, 2,159 ммоль) и гидрохлорид N, N-диметилглицина и смесь перемешивали при 135°C в течение 4 ч в атмосфере аргона. Холодную реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу дважды промывали насыщ. водный раствором хлористого аммония. Водную фазу повторно экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая (1.3) (6,28 г неочищенного продукта). С помощью хроматографии на диоксиде кремния (градиент: гептан/этилацетат) получали (1.3) в виде молочно-белой смолы (3,55 г, 66%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,13 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d₆): $\delta=4,15$ (dd, J=11,49, 8,07 Гц, 1 H), 4,49 (dd, J=11,49, 2,20 Гц, 1 H), 5,31-5,40 (m, 1 H), 6,85-6,97 (m, 3 H), 6,97-7,05 (m, 1 H), 7,62-7,71 (m, 1 H), 7,88 (d, J=7,70 Гц, 1 H), 7,85 (d, J=8,07 Гц, 1 H), 7,97 (s, 1 H). MS/ESI+ 255,2 [M+NH₄]⁺, MS/ESI- 236,3 [M - H]⁻.

Стадия d) (S, E)-3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)-N'-гидроксibenзимидамид (1.4). В двухгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, вносили (S)-3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)бензонитрил (1.3) (1,2 г, 5,06 ммоль) и этанол (17 мл). Добавляли по каплям 50%-ный раствор гидросиламина в воде (1,19 мл, 20,23 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, получая прозрачный раствор. Смесь концентрировали в вакууме, получая сырой продукт (1.4) (1,39 г, 99%), который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. Небольшой образец (60 мг) растирали в смеси дихлорметан/пентан, получая 38 мг белого порошка. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,79 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=4,11 (dd, J=11,43, 8,38 Гц, 1 H), 4,45 (dd, J=11,49, 2,45 Гц, 1 H), 5,27 (dd, J=8,31, 2,20 Гц, 1 H), 5,84 (s, 2 H), 6,85-7,02 (m, 3 H), 7,40-7,52 (m, 2 H), 7,69 (d, J=7,70 Гц, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H). MS/ESI+ 271,2 [M+H]⁺.

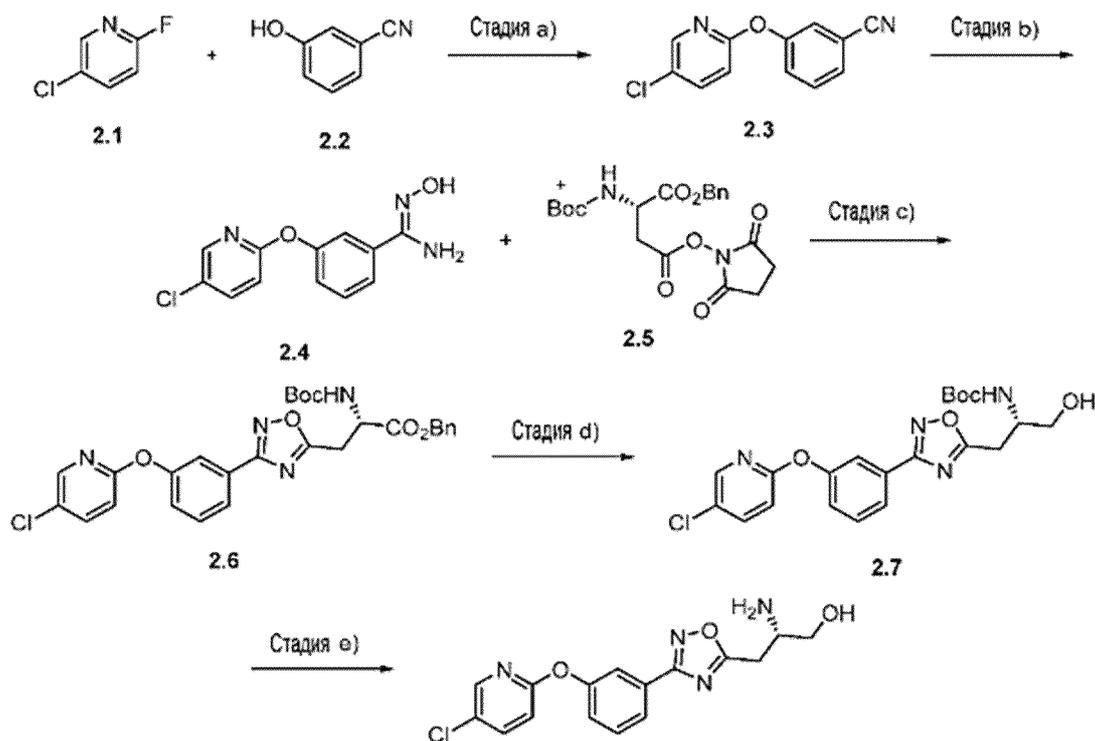
Стадия e) бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (1.5). В двухгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружали (S, E)-3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)-N'-гидроксibenзимидамид (1.4) (505 мг, 1,87 ммоль) и 2-Me-TГФ (18,7 мл), а затем Вос-Asp(OSu)-OBzl [CAS 140171-25-1] (1179 мг, 2,81 ммоль, приобретен у Wacem). Реакционную смесь перемешивали при 87°C в течение 4 дней. Растворитель выпаривали в ротационном испарителе, получая 2,05 г сырого продукта. С помощью хроматографии на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат) получали соединение (1.5) (1122 мг, 100%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,38 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ =ppm 1,27-1,37 (m, 9 H), 3,43 (dd, J=15,71, 8,74 Гц, 1 H), 3,55 (dd, J=15,65, 5,99 Гц, 1 H), 4,12 (dd, J=11,49, 8,31 Гц, 1H), 4,50 (dd, J=11,55, 2,38 Гц, 1 H), 4,67 (d, J=6,11 Гц, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 5,40 (dd, J=8,19, 2,08 Гц, 1 H), 6,87-6,97 (m, 3 H), 6,99-7,04 (m, 1 H), 7,27 -7,38 (m, 5 H), 7,57-7,67 (m, 2 H), 7,69-7,74 (m, 1 H), 8,00 (d, J=7,70 Гц, 1 H), 8,11 (s, 1 H). MS/ESI+ 558,3 [M+H]⁺.

Стадия f) трет-бутил-((S)-1-(3-(3-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (1.6). В одnogорлую колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (1.5) (723 мг, 1,206 ммоль) и ТГФ (16 мл). Боргидрид лития (105 мг, 4,82 ммоль) добавляли при 0°C и охлаждающую баню удаляли через 10 мин. Реакционную смесь гасили, добавляя 3 ложки Isolute HM-N (Biotage 9800-1000) через 30 мин. Растворитель выпаривали в ротационном испарителе, а оставшийся продукт, адсорбированный на Isolute, очищали с использованием колонки Redisep RP-C18 (86 г) при градиенте вода/ацетонитрил, получая трет-бутил-((S)-1-(3-(3-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (1.6) (303 мг, 54,3%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,17 мин (метод А).

^1H ЯМР (DMSO-d₆): δ =ppm 1,29 (s, 9 H), 2,99 (dd, J=14,79, 9,17 Гц, 1 H), 3,27 (dd, J=14,79, 4,52 Гц, 1 H), 3,33-3,53 (m, 2 H), 3,92 (br. s., 1 H), 4,11 (dd, J=11,49, 8,31 Гц, 1 H), 4,50 (dd, J=11,49, 2,45 Гц, 1 H), 4,92 (t, J=5,62 Гц, 1 H), 5,40 (dd, J=8,19, 2,08 Гц, 1 H), 6,81-7,06 (m, 5 H), 7,63 (t, J=7,64 Гц, 1 H), 7,71 (d, J=7,83 Гц, 1 H), 8,01 (d, J=7,70 Гц, 1 H), 8,12 (s, 1 H). MS/ESI+ 454,3 [M+H]⁺.

Стадия g) (S)-2-амино-3-(3-(3-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (пример 1) В одnogорлую колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали трет-бутил-((S)-1-(3-(3-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (1.6) (275 мг, 0,606 ммоль) и дихлорметан (6 мл). Добавляли ТФУК (0,934 мл, 12,13 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и оставшееся в остатке масло растворяли в этилацетате, трижды промывали насыщ. водным раствором бикарбоната натрия, немного воды и соляного раствора. Неочищенный продукт (245 мг) очищали на колонке Redisep RP-C18 (43 г) с градиентом вода/ацетонитрил, получая 70 мг. Липкое твердое вещество лиофилизировали и наконец растирали с изопропиловым эфиром, получая (S)-2-амино-3-(3-(3-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (пример 1) в виде белого порошка (56 мг, 26%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,77 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d₆): δ =ppm 2,09 (br. s., 3 H), 3,06-3,28 (m, 2 H), 3,57-3,68 (m, 2 H), 3,75-3,82 (m, 1 H), 4,07 (dd, J=11,43, 8,86 Гц, 1 H), 4,42 (dd, J=11,43, 2,38 Гц, 1 H), 5,22 (dd, J=8,86, 2,14 Гц, 1 H), 6,89-7,06 (m, 4 H), 7,52-7,65 (m, 2 H), 8,10 (d, J=7,46 Гц, 1 H), 8,16 (s, 1 H). MS/ESI+ 354,2 [M+H]⁺.

Пример 2 (S)-2-амино-3-(3-(3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол



Стадия а) 3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)бензонитрил (2.3). В одnogорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, добавляли 3-цианофенол (Sigma-Aldrich) (2.2) (1,036 г, 8,70 ммоль), 5-хлор-2-фторпиридин (Apollo Scientific Ltd.) (2.1) (1,04 г, 7,91 ммоль), K_2CO_3 (3,28 г, 23,72 ммоль) и ДМФА (40,0 мл). Суспензию перемешивали в течение 113 часов при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и добавляли воду/EtOAc. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na_2SO_4 . После концентрации в вакууме получали коричневое масло. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-10%) получали 3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)бензонитрил (2.3) в виде белого твердого вещества (1,55 г, 85%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,07 мин (метод А). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =ppm 8,11 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,7, 2,6$ Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 6,96 (d, $J=8,7$ Гц, 1H). MS/ESI+ 231,2 [M+H]⁺.

Стадия б) (Z)-3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)-N'-гидроксибензимидамид (2.4). В одnogорлую грушевидную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, вносили 3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)бензонитрил (2.3) (1,00 г, 4,34 ммоль), гидрохлорид гидросиламина (1,506 г, 21,68 ммоль), $NaHCO_3$ (1,821 г, 21,68 ммоль) и этанол (20,0 мл)/воду (10,0 мл). Белую суспензию нагревали до 85°C и перемешивали в течение 65 минут. Реакционную смесь охлаждали до к.т. EtOH удаляли под вакуумом. К оставшейся белой суспензии добавляли воду и EtOAc. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и

сушили над Na_2SO_4 . Анализ с помощью ЖХ-МС и ^1H ЯМР показал высокую чистоту продукта (Z)-3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)-N'-гидроксibenзимидамида (2.4) (1,1 г, 95%) после обработки.

Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,71 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =ppm 9,68 (s, 1H), 8,21 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,15 (dd, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,82 (s, 2H). MS/ESI+ 264,3 [M+H]⁺.

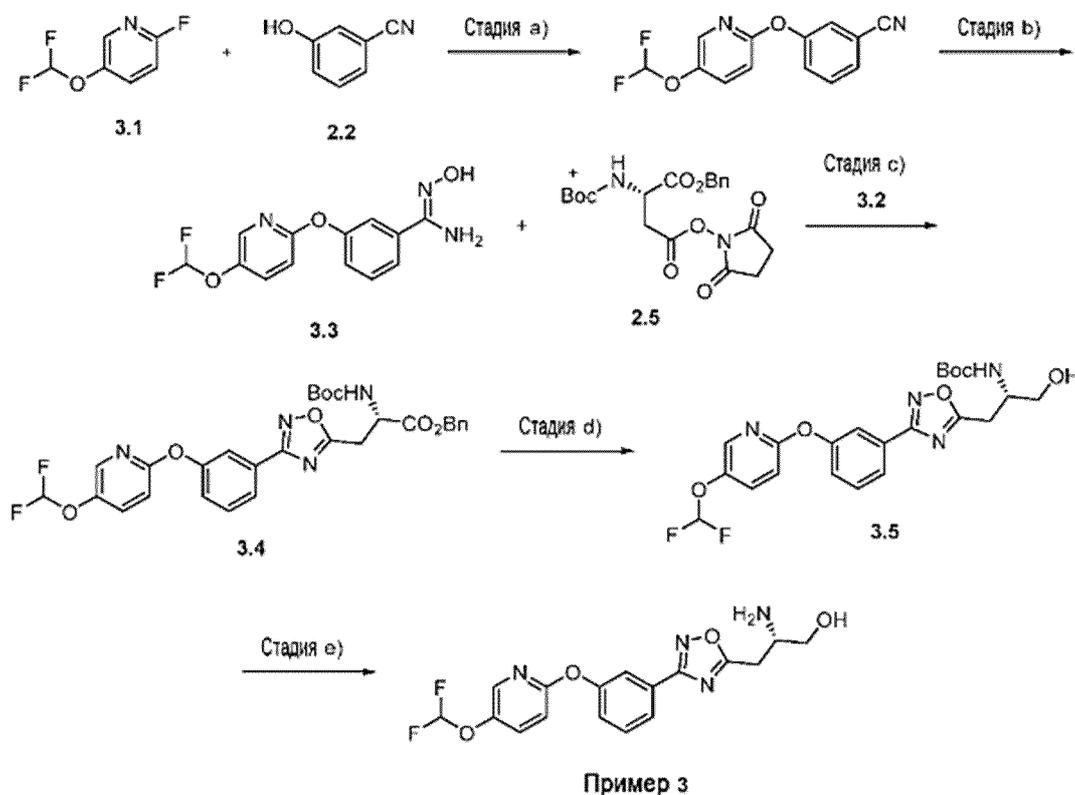
Стадия с) бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (2.6). Во флакон объемом 20 мл для микроволновой обработки, снабженный магнитной мешалкой, вносили продукт (Z)-3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)-N'-гидроксibenзимид-амид (2.4) (450 мг, 1,707 ммоль), Вос-Asp(OSu)-OBzl [CAS 140171-25-1] (2.5) (789 мг, 1,877 ммоль) и ТГФ (10,0 мл). Бесцветный раствор нагревали до 120°C и перемешивали в течение 19 часов. Был получен желтый раствор. ТГФ удаляли под вакуумом. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-18%) получали бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (2.6) (871 мг, 93%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,41 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =ppm 8,11 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (dd, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,49 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,28-7,24 (m, 6H), 6,93 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,54 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,23-5,11 (m, 2H), 4,90-4,83 (m, 1H), 3,49 (qd, J=16,1, 4,9 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H). MS/ESI+ 551,4 [M+H]⁺.

Стадия d) трет-бутил-(S)-(1-(3-(3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (2.7). В двугорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, резиновой перегородкой и впускным отверстием для газа, добавляли бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (2.6) (506 мг, 0,918 ммоль). Колбу вакуумировали и пять раз разгружали аргоном. Безводный ТГФ (объем: 10,0 мл) и бесцветный раствор охлаждали до 0°C. Одной порцией добавляли LiBH_4 (100 мг, 4,59 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 70 минут.

Реакционную смесь гасили, используя MeOH (3 мл). Добавляли насыщ. водный раствор NH_4Cl и EtOAc. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc, органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 20-50%) получали трет-бутил-(S)-(1-(3-(3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (2.7) (317 мг, 77%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,13 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =ppm 8,08 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,88 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,63 (dd, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,47 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,90 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,37 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,78-3,64 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,22 (d, J=5,8 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H). MS/ESI+ 447,3 [M+H]⁺.

Стадия е) (S)-2-амино-3-(3-(3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (пример 2). В одnogорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли трет-бутил-(S)-1-(3-(3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (2.7) (316 мг, 0,707 ммоль), диоксан (4,0 мл) и водн. HCl (4,0 мл, 8,00 ммоль). Мутный раствор перемешивали в течение 5 дней при к.т. Растворитель удаляли под вакуумом. Добавляли припл. 0,2 М водн. раствор NaOH (10 мл) и осаждали белое твердое вещество. Добавляли EtOAc. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, MeOH в CH₂Cl₂ 0-8,5%) получали светлые белые кристаллы (S)-2-амино-3-(3-(3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (пример 2) (202 мг, 82%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,71 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,11 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,66 (dd, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,50 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,92 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,67 (dd, J=10,6, 4,4 Гц, 1H), 3,53 (dd, J=10,6, 6,2 Гц, 1H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,11 (dd, J=15,6, 4,7 Гц, 1H), 2,97 (dd, J=15,6, 8,2 Гц, 1H), 2,07 (s br, 3H). MS/ESI+ 347,3 [M+H]⁺.

Пример 3 (S)-2-амино-3-(3-(3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол



Стадия а) 3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (3.2). В одnogорлую грушевидную колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, вносили 5-(дифторметокси)-2-фторпиридин (3.1) (0,938 г, 5,75

ммоль), 3-цианофенол (Sigma-Aldrich). (2.2) (0,754 г, 6,33 ммоль), карбонат калия (2,385 г, 17,25 ммоль) и ДМФА (30,0 мл). Затем суспензию перемешивали в течение 7 дней при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Добавляли воду/EtOAc и водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-16%) получали 3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (3.2) в виде бесцветного масла (1,02 г, 67,6%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,04 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,03 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,01 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,50 (t, J=72,6 Гц, 1H). MS/ESI+ 263,2 [M+H]⁺.

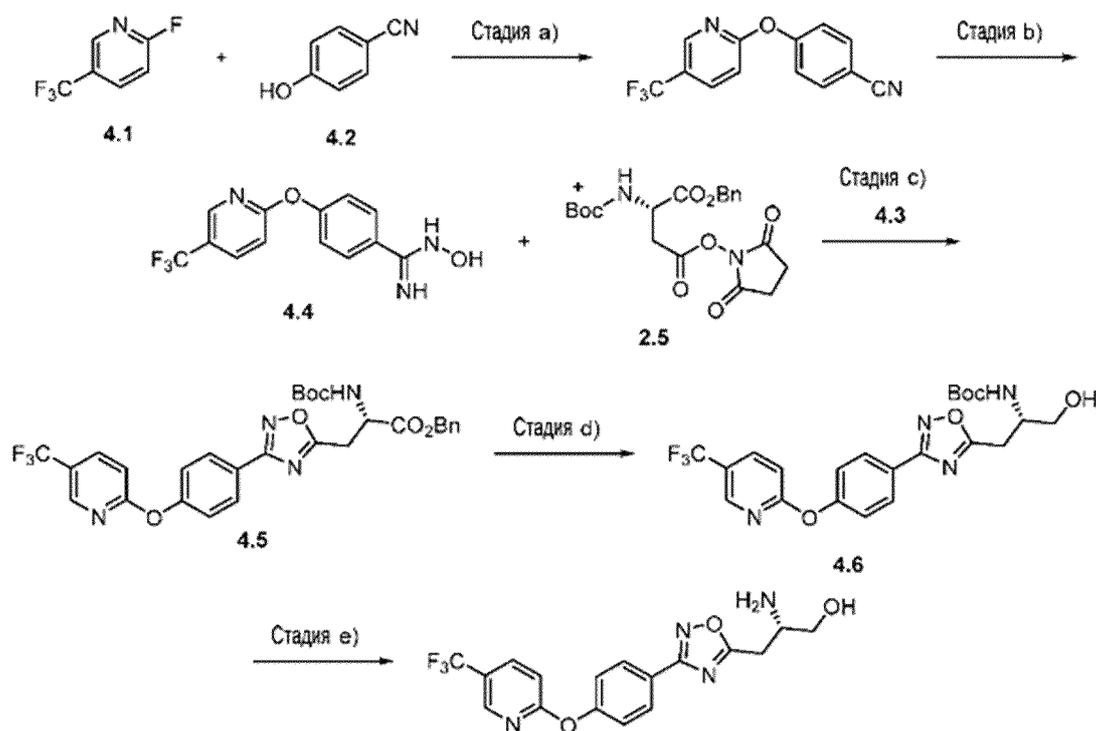
Стадия b) (Z)-3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-N'-гидроксибензимидамид (3.3). В одnogорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой и холодильником (воздух), вносили 3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (3.2) (545 мг, 2,078 ммоль), гидрохлорид гидроксиламина (722 мг, 10,39 ммоль), NaHCO₃ (873 мг, 10,39 ммоль) и этанол (6,0 мл)/воду (3,0 мл). Суспензию перемешивали в течение 1 часа при 85°C. EtOH удаляли под вакуумом. Добавляли EtOAc и воду. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 20-45%) получали (Z)-3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-N'-гидроксибензимидамид (3.3) (564 мг, 92%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,69 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,22 (s br, 1H), 8,04 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,19 (ddd, J=7,7, 2,3, 1,4 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,47 (t, J=72,9 Гц, 1H), 4,87 (s, 2H). MS/ESI+ 296,5 [M+H]⁺.

Стадия c) бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (3.4). Во флакон объемом 20 мл для микроволновой обработки, снабженный магнитной мешалкой, вносили (Z)-3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-N'-гидроксибензимидамид (3.3) (546 мг, 1,849 ммоль) в ТГФ (10 мл) и Boc-Asp(OSu)-OBzl [CAS 140171-25-1] (2.5) (855 мг, 2,034 ммоль). Флакон герметично закрывали и бесцветный раствор перемешивали в течение 66 часов при 100°C. Растворитель удаляли под вакуумом. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-20%) получали бесцветный, липкий, маслянистый бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (3.4) (945 мг, 88%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,35 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,03 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,49 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,31-7,22 (m, 6H), 6,98 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,47 (t, J=72,9 Гц, 1H), 5,54 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,23-5,10 (m, 2H), 4,86 (d, J=6,9 Гц, 1H), 3,49 (qd, J=16,1, 4,9 Гц, 2H), 1,41 (s, 9H). MS/ESI+ 583,5 [M+H]⁺.

Стадия d) трет-бутил-(S)-(1-(3-(3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (3.5). В двугорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, впускным отверстием для газа и резиновой перегородкой, загружали бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (3.4) (514 мг, 0,882 ммоль). Колбу вакуумировали и четыре раза разгружали аргоном. Добавляли безводный ТГФ (9,0 мл) и бесцветный раствор охлаждали до 0°C. Затем вносили LiВН₄ (96 мг, 4,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли MeOH и летучие вещества удаляли под вакуумом. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 20-50%) получали трет-бутил-(S)-(1-(3-(3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (3.5) (292 мг, 69,2%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,09 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,05 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,92 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,98 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,48 (t, J=72,9 Гц, 1H), 5,19 (s br, 1H), 4,22-4,14 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,28 (d, J=5,8 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H). MS/ESI+ 479,4 [M+H]⁺.

Стадия e) (S)-2-амино-3-(3-(3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (пример 3). В одногорлую грушевидную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли трет-бутил-(S)-(1-(3-(3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси))фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (3.5) (283 мг, 0,591 ммоль), диоксан (6,0 мл) и водн. HCl (6,0 мл, 12,00 ммоль). Мутный раствор перемешивали в течение 2 дней при к.т. Добавляли 2M водн. раствор NaOH (6,0 мл) и летучие вещества удаляли под вакуумом. К полученной суспензии добавляли EtOAc и прибл. 0,1 M водн. NaOH. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, MeOH в CH₂Cl₂ 0-8%) получали (S)-2-амино-3-(3-(3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (пример 3) в виде светло-желтого прозрачного вязкого масла (182 мг, 79%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,69 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,01 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,89 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,55-7,44 (m, 2H), 7,25 (dd, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,47 (t, J=72,9 Гц, 1H), 3,63 (dd, J=10,7, 4,4 Гц, 1H), 3,50 (dd, J=10,7, 6,1 Гц, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,09 (dd, J=15,6, 4,7 Гц, 1H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,34 (s br, 3H). MS/ESI+ 379,2 [M+H]⁺.

Пример 4 (S)-2-амино-3-(3-(4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол



Пример 4

Стадия а) 4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (4.3). В одnogорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружали 2-фтор-5-(трифторметил)пиридин (4.1) (0,990 г, 6,00 ммоль), 4-цианофенол (4.2) (0,786 г, 6,60 ммоль), K_2CO_3 (2,486 г, 17,99 ммоль) и ДМФА (30,0 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при $65^\circ C$ в течение 16 часов. Добавляли воду и EtOAc. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-7%, фракции) получали 4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (4.3) (1,51 г, 95%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,10 мин (метод А). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =ppm 8,44 (s, 1H), 7,98 (dd, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,28 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,12 (d, $J=8,6$ Гц, 1H). MS/ESI+ 265,3 $[M+H]^+$.

Стадия б) N-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензимидамид (4.4). В одnogорлую грушевидную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой и холодильником (воздух), вносили 4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (4.3) (0,794 г, 3,01 ммоль), гидрохлорид гидроксилamina (1,044 г, 15,03 ммоль), $NaHCO_3$ (1,262 г, 15,03 ммоль) и этанол (15,0 мл)/воду (5,0 мл). Белую суспензию перемешивали в течение 2 часов при $85^\circ C$. Реакционную смесь охлаждали до к.т. EtOH удаляли под вакуумом. Добавляли воду и EtOAc. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc, органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf,

абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 20-40%) получали N-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензимидамид (4.4) белые кристаллы (828 мг, 93%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,75 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =ppm 8,47-8,43 (m, 1H), 7,93 (dd, $J=8,7, 2,5$ Гц, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,05 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,89 (s, 2H). MS/ESI+ 298,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Соответствует целевому продукту.

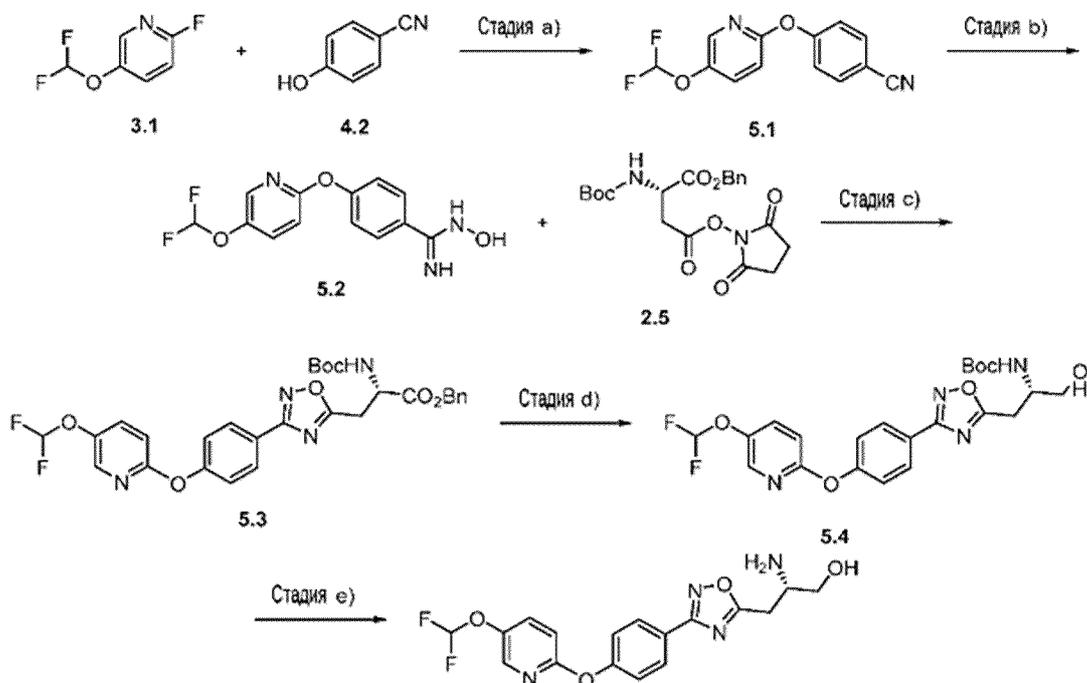
Стадия с) бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (4.5). Во флакон объемом 20 мл для микроволновой обработки, снабженный магнитной мешалкой, вносили N-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензимидамид (4.4) (726 мг, 2,443 ммоль), Вос -Asp(OSu)-OBzl [CAS 140171-25-1] (2.5) (1130 мг, 2,69 ммоль) и ТГФ (13,0 мл). Бесцветный раствор перемешивали в течение 17 часов при 110°C. Растворитель удаляли под вакуумом. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-18%) получали бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (4.5) (1,41 г, 99%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,42 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =ppm 8,46 (s, 1H), 8,07 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,95 (dd, $J=8,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,31-2,27 (m, 5H), 7,26 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,09 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,58 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,24-5,16 (m, 2H), 4,94-4,86 (m, 1H), 3,52 (qd, $J=16,2, 4,9$ Гц, 2H), 1,44 (s, 9H). MS/ESI+ 585,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия d) трет-бутил-(S)-(1-гидрокси-3-(3-(4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-2-ил)карбамат (4.6). В двугорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, впускным отверстием для газа и резиновой перегородкой, вносили бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (4.5) (737 мг, 1,261 ммоль). Колбу вакуумировали и пять раз разгружали аргоном. Затем добавляли безводный ТГФ (10 мл) и бесцветный раствор охлаждали до 0°C. LiBH_4 (51,9 мг, 2,383 ммоль) добавляли одной порцией. Реакционную смесь перемешивали в течение 75 минут. Через 50 минут вносили дополнительное количество LiBH_4 (27,5 мг, 1,26 ммоль, 1,00 экв.). Желтую суспензию гасили, используя MeOH. Смесь хранили в морозильной камере в течение выходных. Летучие вещества удаляли под вакуумом. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 20-40%) получали липкий, бесцветный, маслянистый трет-бутил-(S)-(1-гидрокси-3-(3-(4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-2-ил)карбамат (4.6) (399 мг, 65,9%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,17 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =ppm 8,45 (s, 1H), 8,14 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,94 (dd, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,08 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,80 (dq, $J=11,3, 5,9, 4,7$ Гц, 2H), 3,30 (d, $J=5,9$ Гц, 2H), 1,44 (s, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -61,73. MS/ESI+ 481,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия e) (S)-2-амино-3-(3-(4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-

оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (пример 4) В одnogорлую грушевидную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, вносили трет-бутил-(S)-(1-гидрокси-3-(3-(4-((5-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-2-ил)карбамат (4.6) (393 мг, 0,818 ммоль), диоксан (8,0 мл) и водн. HCl (8,0 мл, 16,00 ммоль). Мутный раствор перемешивали в течение 40 часов при к.т. Получали белую суспензию. Растворитель удаляли под вакуумом. Добавляли 2М водн. раствор NaOH (10 мл). Затем добавляли EtOAc и прибл. 0,2 М водн. раствор NaOH и водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Получали бледно-желтое (в основном белое) твердое вещество. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, MeOH в CH₂Cl₂ 0-10%) получали белое твердое вещество - (S)-2-амино-3-(3-(4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (пример 4) (212 мг, 68,1%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,75 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,45 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,94 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,7 Гц, 3H), 7,08 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=10,5, 4,3 Гц, 1H), 3,56 (dd, J=10,5, 6,3 Гц, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,15 (dd, J=15,5, 4,7 Гц, 1H), 3,01 (dd, J=15,5, 8,1 Гц, 1H), 1,72 (s br, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -61,73. MS/ESI+ 381,3 [M+H]⁺.

Пример 5 (S)-2-амино-3-(3-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол



Пример 5

Стадия а) 4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (5.1). Во флакон объемом 10 мл для микроволновой обработки, снабженный магнитной мешалкой, добавляли 5-(дифторметокси)-2-фторпиридин (0,186 г, 1,140 ммоль, Enamine Ltd.) (3.1), 4-

цианофенол (0,177 г, 1,483 ммоль, Sigma-Aldrich) (4.2), K_2CO_3 (0,473 г, 3,42 ммоль) и ДМФА (объем: 4,0 мл). Флакон герметично закрывали и белую суспензию нагревали до $110^\circ C$ при перемешивании в течение 5 дней. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Добавляли воду/EtOAc и водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-25%) получали бесцветный, маслянистый 4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (5.1) (0,25 г, 84%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,04 мин (метод А). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =ppm 8,06 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,59 (dd, $J=8,8, 2,9$ Гц, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,03 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,51 (t, $J=72,6$ Гц, 1H). MS/ESI+ 263,2 [M+H]⁺.

Стадия b) (Z)-4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-N'-гидроксибензимидамид (5.2).

В одnogорлую грушевидную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой и холодильником (воздух), загружали $NaHCO_3$ (400 мг, 4,77 ммоль), гидрохлорид гидроксилamina (331 мг, 4,77 ммоль) и воду (2,0 мл). Белую суспензию (осторожно: газообразование) перемешивали в течение 5 минут при к.т. Затем добавляли 4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (5.1) (250 мг, 0,953 ммоль) в EtOH (5,0 мл), реакционную смесь нагревали до $85^\circ C$ и перемешивали в течение 80 минут. Бесцветный раствор получали примерно за 15 минут. ЖХ-МС через 30 минут показала почти полную конверсию исходного материала. EtOH удаляли под вакуумом. Добавляли воду/EtOAc и водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-65%) получали мутное масло, которое медленно кристаллизовалось - (Z)-4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-N'-гидроксибензимидамид (0,248 г, 88%) (5.2). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,65 мин (метод А). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =ppm 8,02 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,53 (dd, $J=8,9, 2,9$ Гц, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,94 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,48 (t, $J=72,8$ Гц, 1H) (NX_2 и пики NOH не наблюдали, так как в качестве растворителя использовали $CDCl_3$ (а не $DMCO-d_6$)!). MS/ESI+ 296,1 [M+H]⁺.

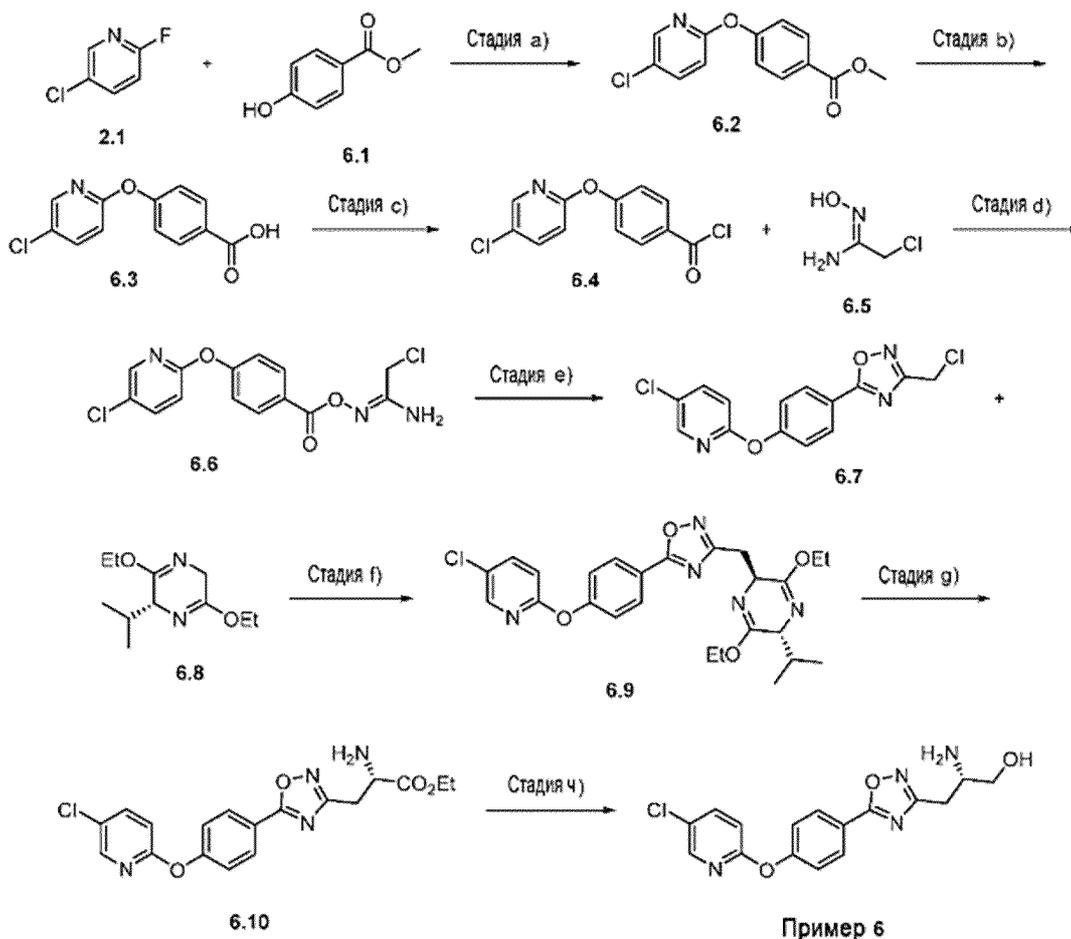
Стадия c) бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (5.3). Во флакон для микроволновой обработки, снабженный магнитной мешалкой, добавляли (Z)-4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-N'-гидроксибензимидамид (5.2) (0,239 г, 0,810 ммоль), Boc-Asp(OSu)-OBzl (2.5) (0,374 г, 0,890 ммоль) и ТГФ (3,0 мл). Бесцветный раствор перемешивали в течение 100 мин при к.т. ЖХ-МС показала полную конверсию в течение 90 минут. Затем реакционную смесь нагревали до $120^\circ C$ и перемешивали в течение 3 часов. К бесцветному раствору добавляли EtOAc и смесь хранили в морозильной камере в течение выходных. Растворитель удаляли под вакуумом. Добавляли CH_2Cl_2 и силикагель. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash

Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-25%) получали бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (0,443 г, 94%) (5.3). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,34 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =ppm 8,08 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,57 (dd, J=8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,29 (s, 5H), 7,22 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,00 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,50 (t, J=72,8 Гц, 1H), 5,58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,20 (d, J=2,7 Гц, 2H), 4,93-4,85 (m, 1H), 3,51 (qd, J=16,2, 5,0 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H). MS/ESI+ 583,2 [M+H]⁺.

Стадия d) трет-бутил-(S)-1-(3-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (5.4). В двухгорлую конусообразную колбу объемом 10 мл, снабженную магнитной мешалкой, резиновой перегородкой и впускным отверстием для газа, вносили бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (5.3) (0,220 г, 0,378 ммоль). Флакон трижды вакуумировали и разгружали аргоном. Добавляли безводный ТГФ (2,0 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Затем одной порцией добавляли LiBH_4 (0,041 г, 1,888 ммоль) и суспензию перемешивали в течение 70 минут. Реакционную смесь гасили, используя MeOH. Растворители удаляли под вакуумом. Добавляли CH_2Cl_2 и силикагель. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-55%) получали трет-бутил-(S)-1-(3-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (0,100 г, 55,3%) (5.4). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,07 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =ppm 8,13 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,10 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,02 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,52 (t, J=72,8 Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,84 (p, J=6,7 Гц, 2H), 3,32 (d, J=5,9 Гц, 2H), 1,46 (s, 9H). MS/ESI+ 479,3 [M+H]⁺.

Стадия e) (S)-2-амино-3-(3-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (пример 5). В одногорлую грушевидную колбу объемом 10 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли трет-бутил-(S)-1-(3-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил))-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (5.4) (0,100 г, 0,209 ммоль), дихлорметан (2,0 мл) и ТФУК (0,081 мл, 1,045 ммоль). Раствор перемешивали в течение 3 дней при к.т. Растворитель и кислоту удаляли под вакуумом. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, MeOH в CH_2Cl_2 0-10%) получали (S)-2-амино-3-(3-(4-((5-(дифторметокси)-пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (82 мг, 99%) (пример 5) в виде белой (бледно-желтой) пены. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,70 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =ppm 8,02-7,89 (m, 3H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 1H), 6,47 (t, J=72,8 Гц, 1H), 4,01-3,72 (m, 3H), 3,42-3,20 (m, 2H). MS/ESI+ 379,3 [M+H]⁺.

Пример 6 Этил-(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноат



Стадия а) метил-4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)бензоат (6.2). В одnogорлую грушевидную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, добавляли 5-хлор-2-фторпиридин (2.1) (2,31 г, 17,56 ммоль), метил-4-гидроксибензоат (6.1) (2,94 г, 19,32 ммоль), K_2CO_3 (4,85 г, 35,1 ммоль) и ДМФА (100 мл). Белую суспензию нагревали до $100^\circ C$ и перемешивали в течение 19 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Добавляли воду и EtOAc. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-7%) получали метил-4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)бензоат (3,18 г, 68,7%) (6.2) в виде белых твердых кристаллов. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,14 мин (метод А). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =ppm 8,14 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,11-8,05 (m, 2H), 7,69 (dd, $J=8,7, 2,7$ Гц, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,94 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,91 (s, 3H). MS/ESI+ 264,2, 266,2.

Стадия б) 4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)бензойная кислота (6.3). В одnogорлую грушевидную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой и холодильником (воздушное охлаждение), добавляли метил-4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)бензоат (6.2) (3,09 г, 11,72 ммоль), MeOH (50,0 мл)/ТГФ (50,0 мл) и $LiOH \cdot H_2O$ (2,459 г, 58,6 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 2 часов при $45^\circ C$. Смесь охлаждали до к.т. и перемешивали в течение выходных (4 дня). Летучие вещества удаляли под вакуумом. К

полученному белому твердому веществу добавляли воду, 2 М водн. HCl (40 мл, 80 ммоль) и EtOAc. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Концентрированием под вакуумом получали 4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)бензойную кислоту (2,93 г, 100%) (6.3) в виде белого твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,92 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,10-7,88 (m, 3H), 7,64-7,53 (m, 1H), 7,09-6,97 (m, 2H), 6,89-6,78 (m, 1H). MS/ESI+ 250,1, 252,1.

Стадия с) 4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)бензоилхлорид (6.4). В двугорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, резиновой перегородкой и впускным отверстием для газа, вносили 4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)бензойную кислоту (6.3) (1,3 г, 5,21 ммоль). Колбу вакуумировали и трижды осторожно разгружали аргоном. Добавляли безводный дихлорметан (7,0 мл) и белую суспензию охлаждали до 0°C. Одной порцией добавляли оксалилхлорид (1,0 мл, 11,42 ммоль). После добавления 2 капель ДМФА наблюдали газообразование, и реакционная смесь медленно становилась бледно-желтой. Перемешивали в течение 19,5 часов при 0°C. Через 1 ч 35 мин вносили дополнительное количество оксалилхлорида (0,50 мл, 5,71 ммоль). Через 19 ч вносили дополнительное количество оксалилхлорида (0,20 мл, 2,29 ммоль) и 4 капли ДМФА. К реакционной смеси добавляли дихлорметан. Ее фильтровали и остаток промывали дополнительным количеством дихлорметана. Получали белое твердое вещество, которое сушили в высоком вакууме. 4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)бензоилхлорид (770 мг, 55,2%) (6.4). *Охарактеризацию промежуточного ацилхлорида не проводили.* Однако, ЖХ-МС показала образование метилового эфира (Rt=1,15) в присутствии MeOH!

Стадия d) (E)-2-хлор-N'-((4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)бензоил)окси)ацетимидамид (6.6). В одногорлую грушевидную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, вносили 4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)бензоилхлорид (6.4) (1,25 г, 4,66 ммоль), (Z)-2-хлор-N'-гидроксиацетимидамид (6.5) (WO 2004/14370 A2 (2004 г.); *Страница/столбец страницы 44*) (0,557 г, 5,13 ммоль), DMAP (0,057 г, 0,466 ммоль) и ДХМ (30 мл). Суспензию перемешивали в течение 1 часа при к.т. Через 30 минут добавляли DIPEA (0,814 мл, 4,66 ммоль). Летучие вещества удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и насыщ. водн. раствор NH₄Cl. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане от 23-38% до 43%) получали (E)-2-хлор-N'-((4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)бензоил)окси)ацетимидамид (1,05 г, 66,2%) (6.6) в виде белого твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,97 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,25 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,19 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,02 (dd, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,20 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,91 (s br, 2H), 4,17 (s, 2H). MS/ESI+ 342,1, 340,1.

Стадия e) 3-(хлорметил)-5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол

(6.7). В одnogорлую грушевидную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружали (Е)-2-хлор-N'-((4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)бензоил)окси)ацетимид-амид (6.6) (1,05 г, 3,09 ммоль) и толуол (50,0 мл). Затем раствор перемешивали в течение 17,5 часов при 130°C и концентрировали в вакууме. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-12%) получали 3-(хлорметил)-5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол (463 мг, 46,6%) (6.7) в виде белого твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,23 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,22-8,17 (m, 2H), 8,16 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,99 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,67 (s, 2H). MS/ESI+ 322,1, 324,1.

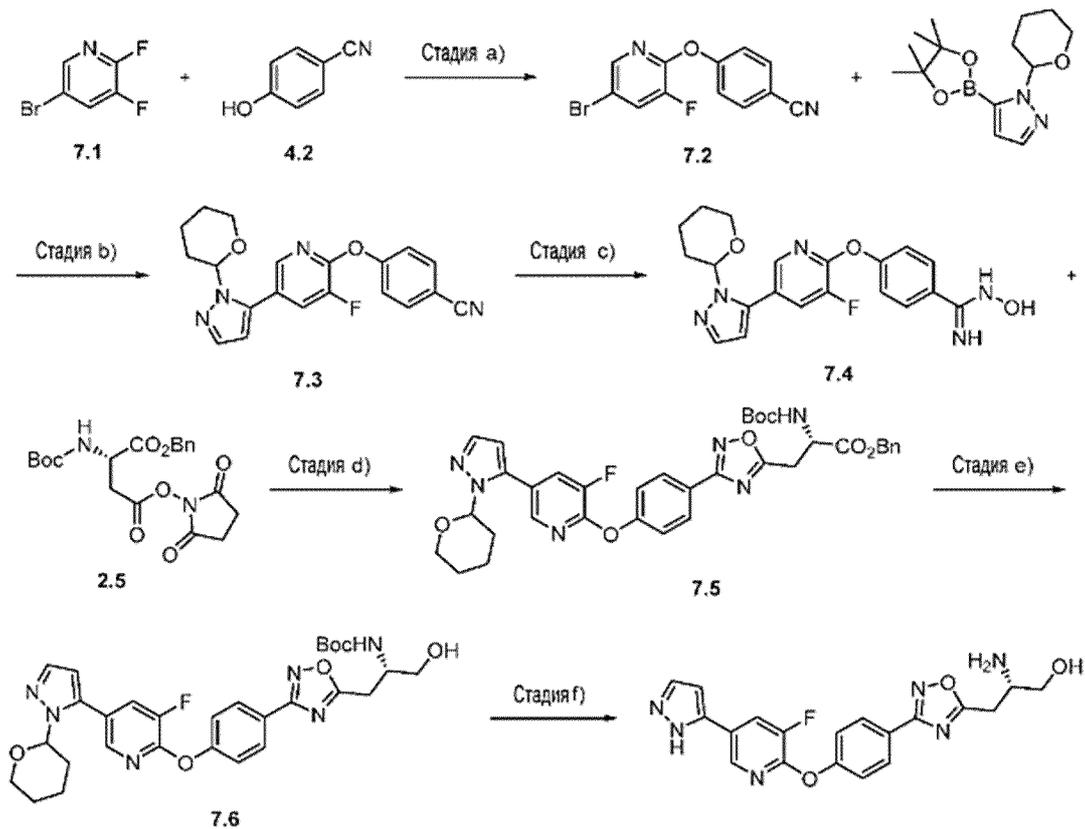
Стадия f) 5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-3-(((2S,5R)-3,6-диэтокси-5-изопропил-2,5-дигидропиразин-2-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол (6.9). Конусообразную двугорлую колбу объемом 10 мл, снабженную магнитной мешалкой, впускным отверстием для газа и резиновой перегородкой, нагревали в вакууме и трижды разгружали аргоном. Вносили Schöllkopf Auxiliary [CAS: 110117-71-0] (6.8) (0,50 мл, 1,369 ммоль) и безводный ТГФ (объем: 5,0 мл, соотношение: 1,667) и коричневый прозрачный раствор охлаждали до -69°C (изопропиловый эфир/сухой лед). Добавляли по каплям nBuLi в гексане (0,95 мл, 2,375 ммоль) и темно-коричневый раствор перемешивали в течение 30 минут. Получали темно-коричневый раствор. Затем по каплям добавляли 3-(хлорметил)-5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол (6.7) (441 мг, 1,369 ммоль) в безводном ТГФ (3,0 мл). Перемешивали в течение 16 часов; тем временем дали нагреться до к.т. Получали светло-коричневый раствор. Реакцию гасили несколькими каплями насыщ. водн. раствора NH₄Cl. Добавляли дополнительное количество водн. насыщ. раствора NH₄Cl и EtOAc. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая масло желтого цвета. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-9,1%) получали 5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-3-(((2S,5R)-3,6-диэтокси-5-изопропил-2,5-дигидропиразин-2-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол (368 мг, 54%) (6.9) в виде желтого масла. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,60 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,17-8,12 (m, 3H), 7,70 (dd, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=9,0, 2,4 Гц, 2H), 6,97 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,48 (ddd, J=7,4, 5,0, 3,7 Гц, 1H), 4,24-3,93 (m, 4H), 3,88 (t, J=3,5 Гц, 1H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,12 (dd, J=14,5, 7,3 Гц, 1H), 2,24 (ddt, J=10,2, 6,8, 3,4 Гц, 1H), 1,28-1,24 (m, 3H), 1,23-1,18 (m, 3H), 1,04 (dd, J=13,7, 6,9 Гц, 3H), 0,70 (dd, J=15,4, 6,8 Гц, 3H). MS/ESI+ 498,3, 500,3.

Стадия g) этил-(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноат (6.10). В одnogорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали 5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-3-(((2S,5R)-3,6-диэтокси-5-изопропил-2,5-дигидропиразин-2-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол (6.9) (368 мг, 0,739 ммоль) и ТГФ (8,0 мл). После добавления водн. HCl (2,0 мл, 4,00

ммоль) к ярко-желтому раствору он сразу стал светло-оранжевым, но со временем снова стал желтым. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут при к.т. Реакцию гасили насыщ. водным раствором NaHCO_3 . Добавляли EtOAc и водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc . Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na_2SO_4 . После концентрации в вакууме получали желтое масло. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, MeOH в CH_2Cl_2 0-2,3%) получали этил-(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноат (272 мг, 95%) (6.10) в виде бесцветного масла, которое медленно кристаллизовалось при к.т. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,82 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =ppm 8,18-8,11 (m, 3H), 7,71 (dd, $J=8,7, 2,7$ Гц, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 6,97 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,22 (qq, $J=7,1, 3,6$ Гц, 2H), 4,01 (dd, $J=8,0, 4,7$ Гц, 1H), 3,28 (dd, $J=15,1, 4,7$ Гц, 1H), 3,13 (dd, $J=15,1, 8,0$ Гц, 1H), 1,86 (s, 2H), 1,28 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). MS/ESI+ 389,2, 391,2.

Стадия h) этил-(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноат (пример 6). В двугорлую грушевидную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, резиновой перегородкой и впускным отверстием для газа, загружали этил-(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноат (6.10) (272 мг, 0,700 ммоль). Колбу вакуумировали и пять раз разгружали аргоном. Добавляли безводный ТГФ (5,00 мл) и раствор охлаждали до 0°C . После добавления LiAlH_4 в ТГФ (2M) (0,350 мл, 0,700 ммоль) (наблюдали газовыделение) реакционную смесь перемешивали в течение 65 минут при 0°C . Реакцию гасили, используя MeOH (продолжая охлаждение до 0°C), а затем водой. Добавляли насыщ. водный раствор NH_4Cl и EtOAc . Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc . Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, MeOH в CH_2Cl_2 0-10%) получали этил-(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноат (64,6 мг, 26,4%) (пример 6) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,70 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =ppm 8,13 (dd, $J=5,9, 2,9$ Гц, 3H), 7,70 (dd, $J=8,7, 2,7$ Гц, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 6,96 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,68 (dd, $J=10,8, 4,2$ Гц, 1H), 3,52 (dd, $J=10,8, 6,5$ Гц, 1H), 3,40 (dq, $J=11,2, 4,7$ Гц, 1H), 2,97 (dd, $J=14,9, 4,7$ Гц, 1H), 2,84 (dd, $J=14,9, 8,2$ Гц, 1H), 2,57 (s br, 3H). MS/ESI+ 347,2, 349,2.

Пример 7 трет-Бутил-((2S)-1-(3-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пирин-2-ил)-1H-пирозол-5-ил)пиридин)-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат



Пример 7

Стадия а) 4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)бензонитрил (7.2). В одnogорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружали 5-бром-2,3-дифторпиридин (7.1) (3,0 г, 15,47 ммоль), 4-цианофенол (4.2) (2,395 г, 20,11 ммоль), K_2CO_3 (6,41 г, 46,4 ммоль) и ДМФА (50,0 мл). Суспензию нагревали до $110^\circ C$ и перемешивали в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Добавляли воду/ $EtOAc$ и желтую водную фазу дважды экстрагировали, используя $EtOAc$. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Путем концентрирования под вакуумом получали масло интенсивного оранжевого цвета. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, $EtOAc$ в циклогексане 0-10%, затем до 20%) получали 4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)бензонитрил (2,97 г, 64,9%) (7.2) в виде белого твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,14 мин (метод А). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =ppm 8,37 (dd, $J=9,6, 2,0$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,43 (d, $J=8,7$ Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -132,46 (d, $J=8,4$ Гц). MS/ESI+ 293,0, 295,0 (слабый).

Стадия б) 4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (7.3). В двугорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, впускным отверстием для газа и резиновой перегородкой, добавляли 4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)бензонитрил (7.2) (0,786 г, 2,68 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)-1H-пиразол [CAS: 903550-26-5] (1000 г, 3,49 ммоль), K_3PO_4 (1708 г, 8,05 ммоль), $[Pd(PPh_3)_4]$ (0,155 г, 0,134 ммоль) и толуол (15,0 мл). Колбу осторожно вакуумировали и трижды разгружали аргоном. Затем реакционную смесь продували, используя Ar, в течение 10 минут. Резиновую перегородку удаляли и устанавливали обратный холодильник (предварительно продутый аргоном) (с резиновой перегородкой и баллоном с аргоном сверху). Затем бледно-желтую суспензию перемешивали в течение 3 часов при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Добавляли воду/EtOAc и желтую водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Путем концентрирования под вакуумом получали масло темно-оранжевого цвета. Неочищенную смесь очищали дважды с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-30% в обоих случаях), получая 4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (0,628 г, 64,3%) (7.3) в виде белого твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,06 мин (метод А). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =ppm 8,10 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=10,3, 2,0 Гц, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,62 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 6,39 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=9,9, 2,5 Гц, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,62 (td, J=11,5, 2,3 Гц, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 2H). MS/ESI+ без ионизации, R_f (циклогексан/EtOAc, 3:1)=0,26.

Стадия с) 4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)-N-гидроксibenзимидамид (7.4). В одногорлую грушевидную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали гидрохлорид гидроксиламина (0,599 г, 8,62 ммоль), $NaHCO_3$ (0,724 г, 8,62 ммоль) и воду (4,0 мл). Белую суспензию (осторожно: газообразование) перемешивали в течение 5 минут при к.т. Добавляли 4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (7.3) (0,628 г, 1,724 ммоль) и EtOH (10 мл), реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 110 минут. После охлаждения до к.т. EtOH удаляли под вакуумом. Добавляли воду/EtOAc и водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-66%) получали 4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)-N-гидроксibenзимидамид (0,570 г, 83%) (7.4) в виде белой пены. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,80 мин (метод А). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =ppm 8,08 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,77-7,70 (m, 3H), 7,62 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 6,38 (d, J=1,7 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=10,0, 2,4 Гц, 1H), 4,87 (s br, 2H), 4,17-4,05 (m, 1H), 3,62 (td, J=11,5, 2,2 Гц, 1H), 2,66-2,49 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,90 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,82-1,68 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 2H). MS/ESI+ 398,3 $[M+H]^+$. R_f (циклогексан/EtOAc, 1:2)=0,33.

Стадия d) бензил-(2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил))-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (7.5). В пробирку на 20 мл для микроволновой печи,

снабженную магнитной мешалкой, добавляли 4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)-N-гидроксibenзимидамид (7.4) (0,563 г, 1,417 ммоль), Вос-Asp(OSu)-Obzl (2.5) (0,655 г, 1,558 ммоль) и ТГФ (7,0 мл). Флакон герметично закрывали и бесцветный раствор перемешивали в течение 1 часа при к.т. Затем реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 140 минут. Раствор охлаждали до к.т. Растворитель удаляли под вакуумом. Добавляли CH₂Cl₂ и силикагель. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-35%) получали бензил-(2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (270 мг, чистота всего лишь 67%!) (7.5). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,40 мин (метод А). МС/ESI⁺ 685,4 [M+H]⁺. R_f (циклогексан/EtOAc, 1:2)=0,43.

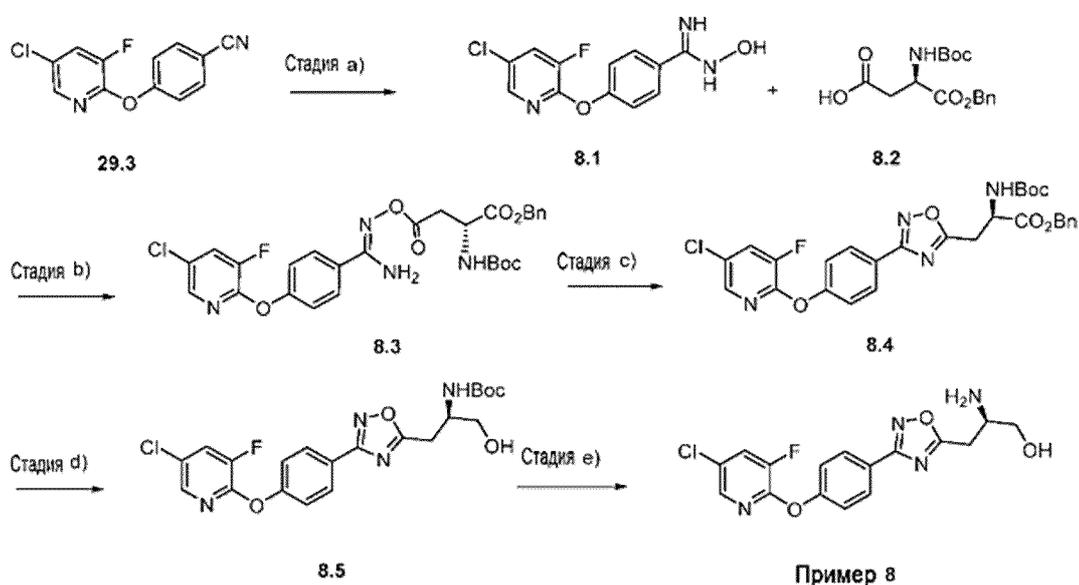
Стадия е) трет-бутил-((2S)-1-(3-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (7.6). В двугорлую конусообразную колбу объемом 10 мл, снабженную магнитной мешалкой, резиновой перегородкой и впускным отверстием для газа, вносили бензил-(2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (7.5) (0,134 г, 0,196 ммоль) (обратите внимание: исходный материал не чистый, чистота примерно 67%). Флакон трижды вакуумировали и разгружали аргоном. Добавляли ТГФ (1 мл) и бесцветный раствор охлаждали до 0°C. Одной порцией добавляли LiBH₄ (0,021 г, 0,979 ммоль) и суспензию перемешивали в течение 45 минут. Реакционную смесь гасили, используя MeOH, и растворители удаляли под вакуумом. Проводили очистку с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-65%). Вторая очистка с помощью колоночной хроматографии (градиент: EtOAc в циклогексане 20-55%) лишь незначительно улучшала чистоту трет-бутил-((2S)-1-(3-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата (48,9 мг, 43%) (7.6).

Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,16 мин (метод А). МС/ESI⁺ 581,4 [M+H]⁺. R_f (циклогексан/EtOAc, 1:2)=0,48.

Стадия е) трет-бутил-((2S)-1-(3-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (пример 7). В одногорлую грушевидную колбу объемом 10 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали трет-бутил-((2S)-1-(3-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (7.6) (48,9 мг, 0,084 ммоль), DCM (0,800 мл) и ТФУК (33 мкл, 0,428 ммоль). Бесцветный раствор перемешивали в течение 5 дней. Анализ ЖХ-МС показал быструю конверсию исходного материала: расщепление эфира ТНР было быстрым. Однако удаление Вос-защиты, как и ожидалось, было вялым. Равновесие было

достигнуто через 4 дня. Растворитель и кислоту удаляли под вакуумом. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, MeOH в CH₂Cl₂ 0-10-15%) получали трет-бутил-((2S)-1-(3-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (10,9 мг, 24%) (пример 7) в виде мутного масла. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,65 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,28 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,90 (dd, J=10,5, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,54 (d, J=1,9 Гц, 1H), 3,90 (dd, J=11,9, 3,3 Гц, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,73 (dd, J=12,0, 5,7 Гц, 1H), 3,32 (dd, J=6,7, 4,5 Гц, 2H). MS/ESI+ 397,2 [M+H]⁺.

Пример 8 (R)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол



Стадия а) 4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)-N-гидроксибензимидаид (8.1). В одnogорлую грушевидную колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой и холодильником (воздух), загружали 4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)бензонитрил (29.3) (2,82 г, 11,34 ммоль), NaHCO₃ (4,76 г, 56,7 ммоль), гидрохлорид гидроксиламина (3,94 г, 56,7 ммоль), этанол (40 мл) и воду (15 мл) (осторожно: газообразование). Белую суспензию нагревали до 85°C и перемешивали в течение 100 минут. Затем ее охлаждали до к.т. EtOH удаляли под вакуумом. Добавляли воду/EtOAc и водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Анализ ЖХ-МС и ¹H ЯМР показал высокую чистоту полученного белого твердого вещества 4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)-N-гидроксибензимидаида (3,18 г, 97%) (8.1). Поэтому дополнительная очистка не потребовалась. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,73 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=ppm 9,62 (s, 1H), 8,23 (dd, J=9,9, 1,9 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,20 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,82 (s, 2H). MS/ESI+ 282,2, 284,2.

Стадия б) бензил-(R, Z)-4-(((амино(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-

ил)окси)фенил)метилен)-амино)окси)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутаноат (8.3). В одnogорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали 4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)-N-гидроксibenзимидаид (8.1) (0,600 г, 2,130 ммоль), Вос-D-Asp-OBzl (8.2) (1,033 г, 3,20 ммоль, [CAS: 92828-64-3]), NATU (1,215 г, 3,20 ммоль), ТГФ (10,0 мл) и ДМФА (5,0 мл). После добавления DIPEA (0,558 мл, 3,20 ммоль) к белой суспензии она немедленно становилась желтой, и частицы медленно растворялись. Желтый раствор перемешивали в течение 17,5 часов при к.т. ТГФ удаляли под вакуумом. Добавляли насыщ. водн. раствор NaHCO₃ и EtOAc, и водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали приблизительно 0,1 М водн. HCl, соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 15-40%) получали бензил-(R, Z)-4-(((амино(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-метилен)-амино)окси)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутаноат (1,35 г, 97%) (8.3) в виде белого твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,25 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 7,92 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,56 (dd, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,36 (s, 5H), 7,22 (d, J=8,7 Гц, 2H), 5,23 (d, J=2,0 Гц, 2H), 4,82-4,74 (m, 1H), 3,16 (qd, J=17,0, 4,9 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H). MS/ESI+ 587,4, 589,4. R_f (циклогексан/EtOAc, 2:1)=0,23.

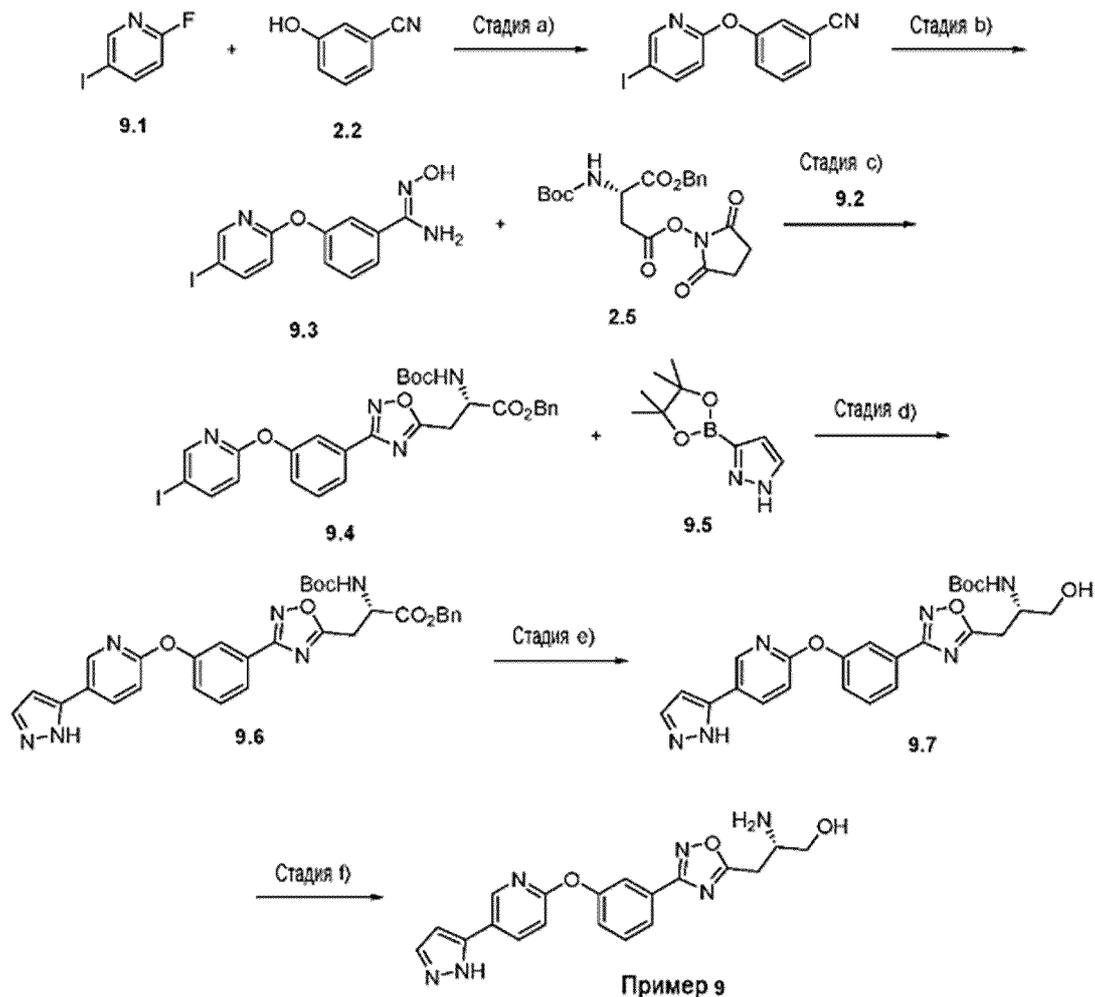
Стадия с) бензил-(R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (8.4). Во флакон объемом 20 мл для микроволновой обработки, снабженный магнитной мешалкой, вносили бензил-(R, Z)-4-(((амино(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-метилен)-амино)окси)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутаноат (8.3) (1,34 г, 2,055 ммоль) и ТГФ (13,0 мл). Флакон герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 дней при 100°C. Полученный оранжевый раствор охлаждали до к.т. и растворитель удаляли под вакуумом. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-18%) получали бензил-(R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (0,806 г, 68,9%) (8.4) в виде бесцветного, вязкого масла. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,40 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,05 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,93 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,28 (s, 5H), 7,25 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,58 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,25-5,13 (m, 2H), 4,90 (d, J=7,3 Гц, 1H), 3,51 (qd, J=16,2, 5,0 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H). MS/ESI+ 569,3, 571,3. R_f (циклогексан/EtOAc, 5:1)=0,33.

Стадия d) трет-бутил-(R)-(1-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (8.5). В двугорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, резиновой перегородкой и впускным отверстием для газа, загружали бензил-(R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (8.4) (489 мг, 0,859 ммоль). Колбу вакуумировали и четыре раза разгружали аргоном.

Добавляли ТГФ (8,0 мл) и бесцветный раствор охлаждали до 0°C. После внесения LiВН₄ (94 мг, 4,30 ммоль) суспензию перемешивали в течение 90 минут при 0°C. Полная конверсия исходного материала в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили, используя MeOH. Затем растворители удаляли под вакуумом. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 20-46%) получали трет-бутил-(R)-(1-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (0,240 г, 60,1%) (8.5) в виде бесцветного, вязкого масла. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,17 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,12 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,93 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,7 Гц, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,24-4,16 (s, 1H), 3,81 (hept, J=5,7, 5,1 Гц, 2H), 3,30 (d, J=5,9 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H). MS/ESI+ 465,3, 467,3. R_f (циклогексан/EtOAc, 1:1)=0,43.

Стадия е) (R)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (пример 8). В одnogорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали трет-бутил-(R)-(1-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (8.5) (227 мг, 0,488 ммоль), диоксан (5,0 мл) и водн. HCl (5,0 мл, 10,00 ммоль). Мутный раствор перемешивали в течение 18 часов при к.т. Добавляли 2М водн. раствор NaOH (5,0 мл, 10,0 ммоль, 20,48 экв.) и диоксан удаляли под вакуумом. Полученную прозрачную водную фазу подщелачивали дополнительным количеством 2 М водн. NaOH (рН_{окончательный} > 10); наблюдали осаждение белого твердого вещества. Добавляли EtOAc и водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, MeOH в CH₂Cl₂ 0-10%) получали (R)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (131 мг, 72,1%) (пример 8) в виде бесцветного масла, которое закристаллизовалось в морозильной камере в течение ночи. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,76 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,13 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,93 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,71 (dd, J=10,5, 4,3 Гц, 1H), 3,56 (dd, J=10,6, 6,2 Гц, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,14 (dd, J=15,6, 4,7 Гц, 1H), 3,00 (dd, J=15,6, 8,1 Гц, 1H). MS/ESI+ 365,3, 367,3.

Пример 9 трет-бутил-(S)-(1-(3-(3-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат



Стадия а) 3-((5-йодпиридин-2-ил)окси)бензонитрил (9.2). В одnogорлую грушевидную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, добавляли 2-фтор-5-йодпиридин (9.1) (1,47 г, 6,59 ммоль), 3-цианофенол (2.2) (0,864 г, 7,25 ммоль), K_2CO_3 (1,822 г, 13,18 ммоль) и ДМФА (50,0 мл). Суспензию перемешивали в течение 15 часов при $100^\circ C$. Получали суспензию коричневого цвета. Добавляли воду и EtOAc. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Концентрированием под вакуумом получали светло-коричневое масло, которое медленно кристаллизовалось при к.т. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане от 0-6% до 7,7%) получали 3-((5-йодпиридин-2-ил)окси)бензонитрил (1,95 г, 92%) (9.2) в виде белого твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,15 мин (метод А). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =ppm 8,35 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,98 (dd, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=5,0$ Гц, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,38 (td, $J=4,7, 2,4$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=8,6$ Гц, 1H). MS/ESI+ 323,1 $[M+H]^+$.

Стадия б) (Z)-N'-гидрокси-3-((5-йодпиридин-2-ил)окси)бензимидамид (9.3). В одnogорлую грушевидную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой,

добавляли 3-((5-йодпиридин-2-ил)окси)бензонитрил (9.2) (1,95 г, 6,05 ммоль), гидрохлорид гидроксилamina (2,103 г, 30,3 ммоль), NaHCO₃ (2,54 г, 30,3 ммоль) и этанол (20,0 мл)/вода (10,0 мл). Белую суспензию нагревали до 85°C и перемешивали в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до к. т. EtOH удаляли под вакуумом. Добавляли воду и EtOAc и водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Концентрированием в вакууме получали (Z)-N'-гидрокси-3-((5-йодпиридин-2-ил)окси)бензимидамид (1,87 г, 86%) (9.3) в виде белого твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,77 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 9,67 (s, 1H), 8,37 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,16 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,14 (dd, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,82 (s, 2H). MS/ESI+ 356,1 [M+H]⁺.

Стадия с) бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-((5-йодпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (9.4). Во флакон объемом 20 мл для микроволновой обработки, снабженный магнитной мешалкой, вносили (Z)-N'-гидрокси-3-((5-йодпиридин-2-ил)окси)бензимидамид (9.3) (0,852 г, 2,375 ммоль), Вос-Asp(Su)-OBzl (2.5) (1,048 г, 2,494 ммоль) и ТГФ (13,0 мл). Бесцветный раствор перемешивали 3 дня при 100°C. Летучие вещества удаляли под вакуумом. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-15,9%) получали бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-((5-йодпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (1,44 г, 93%) (9.4). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,44 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,35 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,86 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,29-7,26 (m, 6H), 6,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,55 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,24-5,12 (m, 2H), 4,91-4,83 (m, 1H), 3,50 (qd, J=16,2, 5,0 Гц, 2H), 1,43 (s, 9H). MS/ESI+ 643,3 [M+H]⁺.

Стадия d) бензил-(S)-3-(3-(3-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат (9.6). В двухгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, впускным отверстием для газа и резиновой перегородкой, добавляли бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-((5-йодпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (9.4) (1,41 г, 2,195 ммоль), диоксан (20,0 мл)/вода (10,0 мл), K₃PO₄ (1,398 г, 6,58 ммоль) и пинаколовый эфир 4-пиразолбороновой кислоты (9.5) (0,459 г, 2,247 ммоль, [CAS: 844501-71-9]). Суспензию барботировали аргоном в течение 10 минут. Затем добавляли Pd(dtbpf)Cl₂ (0,143 г, 0,219 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 25 минут при 70°C. Анализ ЖХ-МС показал полную конверсию исходного материала в течение 25 минут, однако *продукт был в основном омылен*. Реакционной смеси давали охладиться до к.т. Летучие вещества удаляли под вакуумом. Добавляли EtOAc, воду и 2M водн. HCl (10 мл). Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Затем органические слои промывали примерно 0,1 M водн. раствором NaOH и соляным раствором, объединяли и сушили над сульфатом натрия. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в

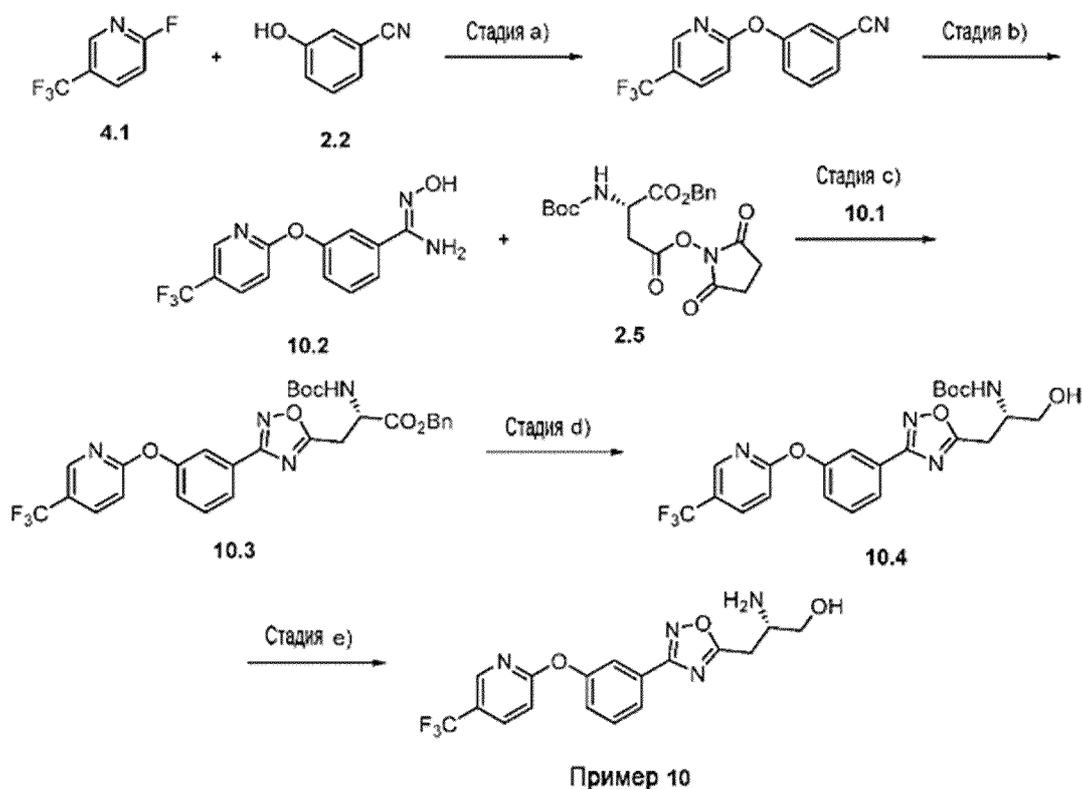
циклогексане 20-50%) получали бензил-(S)-3-(3-(3-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат (325,4 мг, 25,4%) (9.6). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,22 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =ppm 8,59 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,16 (dd, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,64 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,51 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,27 (s, 5H), 7,03 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,60 (d, J=2,3 Гц, 1H), 5,57 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,24-5,11 (m, 2H), 4,91-4,83 (m, 1H), 3,50 (qd, J=16,2, 4,7 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H). MS/ESI+ 583,4 [M+H] $^+$.

Стадия е) трет-бутил-(S)-(1-(3-(3-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (9.7). В двугорлую грушевидную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, впускным отверстием для газа и резиновой прокладкой, загружали бензил-(S)-3-(3-(3-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат (9.6) (229 мг, 0,393 ммоль). Колбу вакуумировали и пять раз разгружали аргоном. Добавляли безводный ТГФ (4,0 мл) и бесцветный раствор охлаждали до 0°C. Затем одной порцией вносили LiBH_4 (42,6 мг, 1,956 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут. Ледяную баню удаляли и суспензию перемешивали еще 30 минут. Реакционную смесь гасили, используя MeOH. Реакционную смесь хранили в морозильной камере в течение ночи. Летучие вещества удаляли под вакуумом. Проводили очистку с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 40-70-80-85%). Из-за наличия примесей продукт снова очищали с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 55-68-70%), получая трет-бутил-(S)-(1-(3-(3-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (86,3 мг, 44,5%) (9.7) в виде бесцветного масла. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,92 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =ppm 8,58 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,87 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,52 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,60 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,22 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,28 (d, J=5,9 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H). MS/ESI+ 479,4 [M+H] $^+$.

Стадия f) (S)-3-(3-(3-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-аминопропан-1-ол (пример 9). В одногорлую грушевидную колбу объемом 12 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали трет-бутил-(S)-(1-(3-(3-((5-(1H-пиразол-5-ил))пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (9.7) (86,3 мг, 0,180 ммоль) и диоксан (2,0 мл) при к.т. После добавления HCl в диоксане (4 M раствор) (0,451 мл, 1,804 ммоль) реакционная смесь сразу превращалась в белую суспензию. Ее перемешивали в течение 17,5 часов при к.т. Растворитель удаляли под вакуумом. Добавляли EtOAc и 2M водн. раствор NaOH (до pH > 10). Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Осуществляли очистку с помощью колоночной хроматографии RP C18 (ISCO CombiFlash Rf, впрыск жидкости, MeCN в воде

10-35%, фракции 21-27). Фракции объединяли и MeCN удаляли под вакуумом. Добавляли 2М водн. раствор NaOH (примерно 5 мл) и водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Концентрированием под вакуумом получали (S)-3-(3-(3-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-аминопропан-1-ол (50,1 мг, 72,7%) (пример 9) в виде белой пены. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,60 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,59 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,14 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,52 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,59 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,70 (dd, J=10,6, 4,3 Гц, 1H), 3,55 (dd, J=10,6, 6,3 Гц, 1H), 3,48 (ddd, J=10,8, 7,2, 4,5 Гц, 1H), 3,13 (dd, J=15,6, 4,7 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=15,6, 8,1 Гц, 1H). MS/ESI+ 379,3 [M+H]⁺.

Пример 10 (S)-2-амино-3-(3-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол



Стадия а) 3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (10.1). В одностороннюю грушевидную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой и холодильником (воздух), загружали 2-фтор-5-(трифторметил)пиридин (4.1) (1,30 г, 7,87 ммоль), 3-цианофенол (2.2) (1,032 г, 8,66 ммоль), K₂CO₃ (2,177 г, 15,75 ммоль) и ДМФА (30,0 мл). Суспензию нагревали до 65°C и перемешивали в течение 19 часов. Добавляли воду/EtOAc. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-10%) получали 3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (1,97

г, 95%) (10.1). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,11 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =ppm 8,44-8,41 (m, 1H), 7,97 (dd, J =8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,43 (tq, J =5,4, 2,7 Гц, 1H), 7,10 (d, J =8,6 Гц, 1H). MS/ESI+ 265,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия b) (Z)-N'-гидрокси-3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензимидамид (10.2). В одnogорлую грушевидную колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой и холодильником (воздух), загружали 3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (10.1) (1,93 г, 7,30 ммоль), гидрохлорид гидроксиламина (2,54 г, 36,5 ммоль), NaHCO_3 (3,07 г, 36,5 ммоль) и этанол (30,0 мл)/воду (10,0 мл). Белую суспензию перемешивали в течение 80 минут при 85°C. Реакционную смесь хранили в морозильной камере в течение выходных. EtOH удаляли под вакуумом. Добавляли EtOAc и воду. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Путем концентрирования под вакуумом и сушки в высоком вакууме получали (Z)-N'-гидрокси-3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензимидамид (2,25 г, 100%) (10.2) в виде коричневой, липкой пены. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,80 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =ppm 9,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,24 (dd, J =8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J =7,9 Гц, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,26 (d, J =8,7 Гц, 1H), 7,21 (dd, J =8,0, 1,7 Гц, 1H), 5,84 (s, 2H). MS/ESI+ 298,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

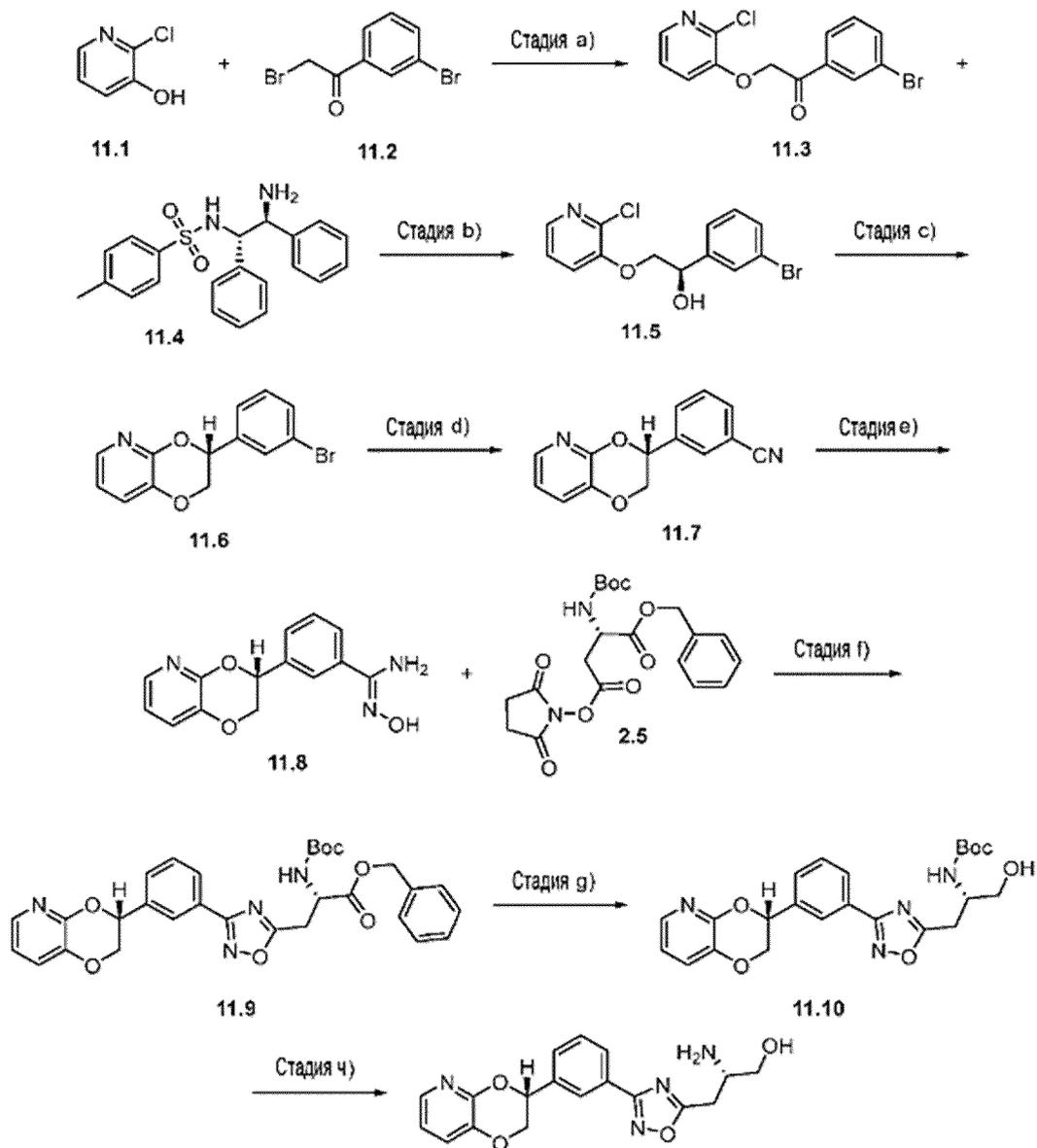
Стадия c) бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (10.3). Во флакон объемом 20 мл для микроволновой обработки, снабженный магнитной мешалкой, вносили (Z)-N'-гидрокси-3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензимидамид (10.2) (758 мг, 2,55 ммоль), $\text{Wsc-Asp}(\text{Su})\text{-OBzl}$ (2.5) (1179 мг, 2,81 ммоль) и ТГФ (13,0 мл). Бледно-коричневый раствор перемешивали в течение 10 минут при к.т., а затем перемешивали в течение 17,5 часов при 110°C. Растворитель удаляли в вакууме. Добавляли дихлорметан и силикагель. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-18%) получали бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (1,40 г, 94%) (10.3) в виде бесцветного, сильно вязкого масла. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,41 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =ppm 8,45-8,42 (m, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,54 (t, J =8,0 Гц, 1H), 7,31 (ddd, J =8,2, 2,4, 0,9 Гц, 1H), 7,29-7,26 (m, 5H), 7,08 (d, J =8,7 Гц, 1H), 5,55 (d, J =7,8 Гц, 1H), 5,25-5,11 (m, 2H), 4,92-4,84 (d, J =7,3 Гц, 1H), 3,51 (qd, J =16,2, 5,0 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H). MS/ESI+ 585,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия d) трет-бутил-(S)-(1-гидрокси-3-(3-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-2-ил)карбамат (10.4). В двугорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, резиновой перегородкой и впускным отверстием для газа, загружали бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (10.3) (550 мг, 0,941 ммоль). Колбу вакуумировали и пять раз

разгружали аргоном. Добавляли ТГФ (6,0 мл) и бесцветный раствор охлаждали до 0°C. Затем вносили LiBH₄ (41,0 мг, 1,882 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 80 минут. Дополнительное количество LiBH₄ (20,5 мг, 0,941 ммоль) вносили через 50 минут. Желтую суспензию гасили, используя MeOH. Затем летучие вещества удаляли под вакуумом. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 25-50%) получали трет-бутил-(S)-(1-гидрокси-3-(3-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-2-ил)карбамат (298 мг, 65,9%) (10.4) в виде липкого бесцветного масла. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,17 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,44-8,41 (m, 1H), 7,96 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,54 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (ddd, J=8,1, 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,28 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 3,76 (q, J=6,5, 5,2 Гц, 2H), 3,27 (d, J=5,9 Гц, 2H), 1,40 (s, 9H). MS/ESI+ 481,2 [M+H]⁺.

Стадия е) (S)-2-амино-3-(3-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (пример 10). В одностороннюю грушевидную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли трет-бутил-(S)-(1-гидрокси-3-(3-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-2-ил)карбамат (10.4) (297 мг, 0,618 ммоль), диоксан (6,0 мл) и водн. HCl (6,0 мл, 12,00 ммоль). Мутный раствор перемешивали в течение 4 дней при к.т. При этом был получен бесцветный прозрачный раствор. Добавляли 2М водн. раствор NaOH (6,0 мл, 12,00 ммоль). Диоксан удаляли под вакуумом. Добавляли EtOAc и примерно 0,2 М водн. NaOH. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, MeOH в CH₂Cl₂ 0-7,7%) получали (S)-2-амино-3-(3-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (184 мг, 78%) (пример 10) в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось при к.т. с образованием белого твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,78 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=ppm 8,37 (s, 1H), 7,91 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,51 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,70 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 2H). MS/ESI+ 381,2 [M+H]⁺.

Пример 11 (S)-2-амино-3-(3-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол



Пример 11

Стадия а) 1-(3-бромфенил)-2-((2-йодпиридин-3-ил)окси)этан-1-он (11.3). В одnogорлую колбу объемом 1000 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали 2-хлорпиридин-3-ол (10,90 г, 82 ммоль), 2-бром-1-(3-бромфенил)этанон (23,38 г, 82 ммоль), ацетон (330 мл) и карбонат цезия (32,2 г, 99 ммоль). Оранжевую суспензию перемешивали в течение 16 ч при к.т. Реакционную смесь отфильтровывали и осадок на фильтре промывали холодным ацетоном. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая 33,31 г сырого вещества. Его обрабатывали этилацетатом и промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая 29,8 г коричневой, липкой массы. С помощью хроматографии на силикагеле (циклогексан/этилацетат) получали 1-(3-бромфенил)-2-((2-йодпиридин-3-ил)окси)этан-1-он (9,1 г, 23%) (11.3). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,07 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =ppm ppm 5,34 (s, 2 H) 7,14-7,21 (m, 2 H), 7,41 (t,

$J=7,85$ Гц, 1 Н), 7,78 (d, $J=7,73$ Гц, 1 Н), 7,95 (dt, $J=7,82$, 1,28 Гц, 1 Н), 8,07 (dd, $J=4,28$, 1,96 Гц, 1 Н), 8,16 (t, $J=1,71$ Гц, 1 Н). MS/ESI+ 326, 328, 330.

Стадия b) (R)-1-(3-бромфенил)-2-((2-йодпиридин-3-ил)окси)этан-1-ол (11.5). В двухгорлую колбу объемом 1000 мл, снабженную магнитной мешалкой и термометром, загружали 1-(3-бромфенил)-2-((2-йодпиридин-3-ил)окси)этан-1-он (11.3) (5,22 г, 15,18 ммоль), затем ДМФА (67,3 мл), N-((1S,2S)-2-амино-1,2-дифенилэтил)-4-метилбензолсульфонамид (11.4) (0,170 г, 0,456 ммоль, [CAS:167316-27-0], Strem Chemicals) и Cr^*RhCl_2 димер (CAS: 12354-85-7) (0,094 г, 0,152 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном при 0°C в течение 20 мин. Комплекс муравьиная кислота-триэтиламин 5:2 (4,66 мл, 11,16 ммоль, CAS:115077-13-1) добавляли при 0°C за 15 мин. Перемешивание продолжали при 0°C в течение 50 мин. Затем реакционную смесь выливали в воду (230 мл) и экстрагировали этилацетатом, промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая (R)-1-(3-бромфенил)-2-((2-йодпиридин-3-ил)окси)этан-1-ол (5,45 г, 100%) (11.5). Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,99 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =ppm ppm 4,06 (dd, $J=9,29$, 8,31 Гц, 1 Н), 4,19 (dd, $J=9,41$, 3,42 Гц, 1 Н), 5,18 (dd, $J=8,25$, 3,36 Гц, 1 Н), 7,17-7,26 (m, 2 Н), 7,28-7,31 (m, 1 Н), 7,41 (d, $J=7,70$ Гц, 1 Н), 7,49 (d, $J=7,95$ Гц, 1 Н), 7,66 (s, 1 Н), 7,99-8,11 (m, 1 Н). MS/ESI+ 328, 330, 332.

Стадия c) (R)-3-(3-бромфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин (11.6). В двухгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружали (R)-1-(3-бромфенил)-2-((2-йодпиридин-3-ил)окси)этан-1-ол (11.5) (5,45 г, 15,76 ммоль), а затем ДМЭ (197 мл). 1М КНМДС в ТГФ (15,95 мл, 15,95 ммоль, [CAS: 40949-94-8]) добавляли по каплям при 60°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительное количество 1М КНМДС в ТГФ (3 мл) при 60°C и продолжали перемешивание еще в течение 60 мин. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) при к.т. и экстрагировали этилацетатом, тщательно промывали водой и насыщ. водн. раствором NH_4Cl и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. С помощью хроматографии на силикагеле (градиент: циклогексан/этилацетат) получали (R)-3-(3-бромфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин (2,95 г, 42,2%) (11.6). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,06 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = ppm 4,16 (dd, $J=11,62$, 8,19 Гц, 1 Н), 4,49 (dd, $J=11,55$, 2,51 Гц, 1 Н), 5,49 (dd, $J=8,01$, 2,26 Гц, 1 Н), 7,00 (dd, $J=7,82$, 4,77 Гц, 1 Н), 7,37 (d, $J=7,63$ Гц, 1 Н), 7,42 (t, $J=7,95$ Гц, 1 Н), 7,52 (d, $J=7,70$ Гц, 1 Н), 7,61 (d, $J=8,07$ Гц, 1 Н), 7,72 (s, 1 Н), 7,81 (dd, $J=4,77$, 1,34 Гц, 1 Н). MS/ESI+ 292, 294 .

Стадия d) (R)-3-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензонитрил (11.7). В двухгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружали (R)-3-(3-бромфенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин (11.6) (1,158 г, 3,96 ммоль), а затем ДМФА (21 мл). Вносили цианид цинка (1,862 г, 15,86

ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (1,758 г, 3,17 ммоль, [CAS: 12150-46-8]) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,726 г, 0,793 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном. Смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч в атмосфере аргона. Холодную реакционную смесь разбавляли этилацетатом (250 мл) и дважды промывали 5%-ным раствором бикарбоната натрия, водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. С помощью хроматографии на силикагеле (градиент: циклогексан/этилацетат) получали (R)-3-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензонитрил (750 мг, 79%) (11.7). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,86 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = ppm 4,19 (dd, $J=11,55$, 8,13 Гц, 1 H), 4,52 (dd, $J=11,55$, 2,51 Гц, 1 H), 5,56 (dd, $J=8,07$, 2,20 Гц, 1 H), 7,01 (dd, $J=7,82$, 4,77 Гц, 1 H), 7,38 (dd, $J=7,89$, 1,53 Гц, 1 H), 7,68 (t, $J=7,48$ Гц, 1 H), 7,81-7,91 (m, 3 H), 7,98 (s, 1 H). MS/ESI+ 239 [M+H]⁺.

Стадия е) (R, Z)-3-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)-N'-гидроксибензимидамид (11.8). В двухгорлую колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, вносили (R)-3-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензонитрил (11.7) (380 мг, 1,59 ммоль) и этанол (7 мл). Добавляли по каплям 50%-ный раствор гидроксиламина в воде (0,376 мл, 6,38 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3,5 ч, получая прозрачный раствор. Смесь дважды экстрагировали дихлорметаном и концентрировали в вакууме, получая неочищенный (R, Z)-3-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)-N'-гидроксибензимидамид (477 мг, 85%) (11.8), который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. Небольшой образец (51 мг) очищали с помощью СФХ, получая 38 мг пены бежевого цвета. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,54 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = ppm 2,30 (br s, 4 H), 4,02 (dd, $J=11,68$, 8,86 Гц, 1 H), 4,41 (dd, $J=11,62$, 2,45 Гц, 1 H), 5,09 (br s, 2 H), 5,36 (dd, $J=8,80$, 2,20 Гц, 1 H), 6,94 (dd, $J=7,82$, 4,77 Гц, 1 H), 7,26 (br s, 1 H), 7,44-7,57 (m, 2 H), 7,68 (d, $J=7,70$ Гц, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,90 (dd, $J=4,71$, 1,53 Гц, 1 H). MS/ESI+ 272 [M+H]⁺.

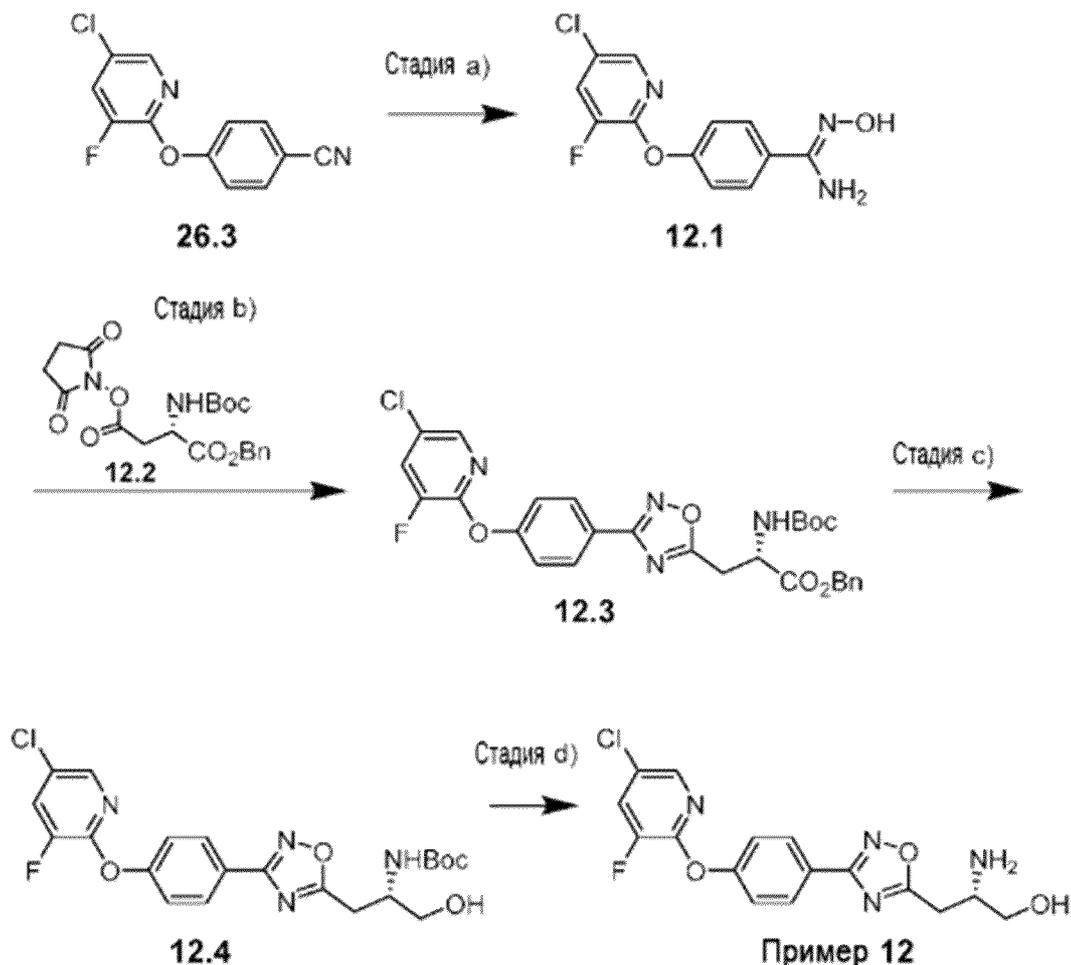
Стадия f) бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (11.9). В двухгорлую колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружали (R, Z)-3-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)-N'-гидроксибензимидамид (11.8) (477 мг, 1,35 ммоль) и 2-Me-THF (13,5 мл), а затем Вос-Asp(OSu)-OBzl (2.5) [CAS 140171-25-1] (655 мг, 1,55 ммоль от Wacem). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 дней. Растворитель выпаривали в ротационном испарителе, получая 1,30 г сырого продукта. С помощью хроматографии на силикагеле (градиент: циклогексан/этилацетат) получали бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (374 мг, 45,5%) (11.9). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,27 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =ppm 1,27 (s, 2 H), 1,44 (s, 11 H), 1,60 (br s, 3 H), 3,51 (br d, $J=4,89$ Гц, 2 H), 4,06 (dd, $J=11,68$, 8,86 Гц, 1 H), 4,43 (dd, $J=11,61$, 2,32 Гц, 1 H), 4,90 (br s, 1 H), 5,14-5,27 (m, 3 H), 5,36-5,44 (m, 1 H), 5,47-

5,63 (m, 1 H), 6,95 (dd, J=7,89, 4,83 Гц, 1 H), 7,29 (br s, 3 H), 7,35 (s, 2 H), 7,55 (t, J=7,76 Гц, 1 H), 7,66 (br d, J=7,70 Гц, 1 H), 7,91 (dd, J=4,77, 1,34 Гц, 1 H), 8,03 (d, J=7,70 Гц, 1 H), 8,09 (s, 1 H). MS/ESI+ 559 [M+H]⁺.

Стадия g) трет-бутил-((S)-1-(3-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (11.10). В одnogорлую колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)-амино)-3-(3-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (11.9) (350 мг, 0,627 ммоль) и ТГФ (8,3 мл). При 0°C добавляли боргидрид лития (54,6 мг, 2,506 ммоль) и охлаждающую баню удаляли через 10 мин. После 7-часового перемешивания при к.т. реакционную смесь выливали в воду со льдом и дважды экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. С помощью хроматографии на силикагеле (градиент: циклогексан/этилацетат) получали трет-бутил-((S)-1-(3-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (63 мг, 22%) (11.10). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,96 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=ppm 1,44 (s, 9 H), 3,31 (br d, J=6,11 Гц, 2 H), 3,83 (t, J=4,22 Гц, 2 H), 4,07 (dd, J=11,68, 8,86 Гц, 1 H), 4,21 (br s, 1 H), 4,45 (dd, J=11,68, 2,51 Гц, 1 H), 5,13-5,27 (m, 1 H), 5,42 (dd, J=8,80, 2,32 Гц, 1 H), 6,95 (dd, J=7,89, 4,83 Гц, 1 H), 7,28-7,30 (m, 1 H), 7,56 (t, J=7,76 Гц, 1 H), 7,66 (d, J=7,82 Гц, 1 H), 7,91 (dd, J=4,77, 1,59 Гц, 1 H), 8,10 (d, J=7,70 Гц, 1 H), 8,17 (s, 1 H). MS/ESI+ 455 [M+H]⁺.

Стадия h) (S)-2-амино-3-(3-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (пример 11) В одnogорлую колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали трет-бутил-((S)-1-(3-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (11.10) (46 мг, 0,101 ммоль) и диоксан (1 мл). Добавляли 2M HCl в диоксане (0,506 мл, 1,012 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а оставшееся белое твердое вещество дважды растирали с дихлорметаном и выпаривали. Неочищенный белый порошок дважды растирали с этиловым эфиром в ультразвуковой ванне и декантировали, получая хлористоводородную соль (S)-2-амино-3-(3-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола (38 мг, 99%) (пример 11) в виде белого порошка. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,59 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ= ppm 3,29-3,47 (m, 2 H), 3,59-3,79 (m, 3 H), 4,17 (dd, J=11,55, 8,25 Гц, 1 H), 4,55 (br dd, J=11,61, 2,45 Гц, 2 H), 5,62 (dd, J=8,13, 2,14 Гц, 1 H), 7,02 (dd, J=7,82, 4,77 Гц, 1 H), 7,40 (dd, J=7,82, 1,59 Гц, 1 H), 7,64-7,76 (m, 2 H), 7,83 (dd, J=4,77, 1,47 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=7,70 Гц, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,29 (br s, 3 H). MS/ESI+ 355 [M+H]⁺.

Пример 12 (S)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол



Стадия а) (Z)-4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)-N'-гидроксibenзимидамид (12.1). В однугорлую колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой и холодильником (воздух), загружали 26.3 (2,82 г, 11,34 ммоль), NaHCO_3 (4,76 г, 56,7 ммоль), гидрохлорид гидроксиламина (3,94 г, 56,7 ммоль), этанол (40 мл) и воду (15 мл) (осторожно: газообразование). Белую суспензию нагревали до 85°C и перемешивали в течение 100 минут. Затем охлаждали до 25°C . Этанол удаляли в вакууме. Добавляли воду и этилацетат и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли, получая соединение примера 12,1 в виде бесцветного твердого вещества (3,18 мг, 97%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,73 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ =ppm 9,62 (1H, s), 8,23 (1H, dd), 8,06 (1H, d), 7,71 (2H, d), 7,20 (2H, d), 5,82 (2H, s). MS/ESI 282,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

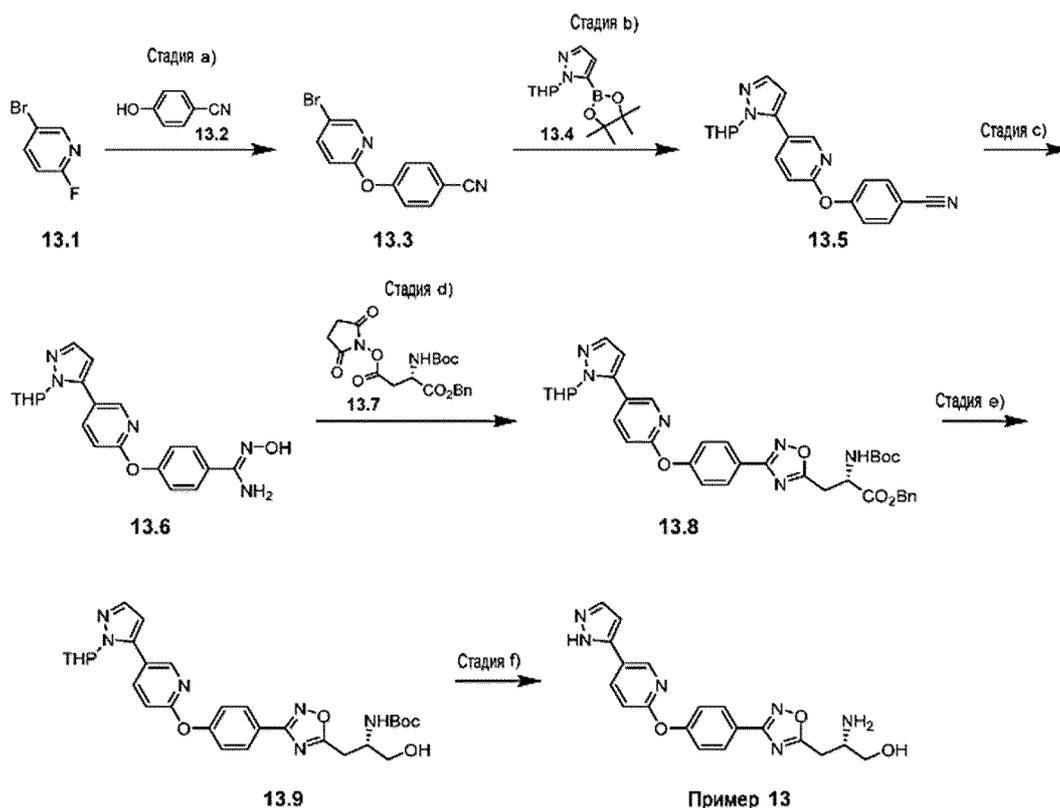
Стадия б) (S)-бензил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (12.3). Во флакон объемом 20 мл для микроволновой обработки, снабженный магнитной мешалкой, вносили 12.1 (0,60 г, 2,066 ммоль), 12.2 (0,985 г, 2,343 ммоль) и ТГФ (13 мл). Бесцветный раствор перемешивали в течение 30 минут при 25°C . Затем нагревали до 110°C и перемешивали в течение 15 ч. Растворитель удаляли в вакууме. С помощью хроматографии на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат) получали 12.3 в виде бесцветного масла (829

мг, 71%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,41 мин (метод А). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ =ppm 8,05 (2H, d), 7,93 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,28 (5H, s), 7,25 (2H, s), 5,58 (1H, d), 5,25-5,13 (2H, m), 4,90 (1H, d), 3,51 (2H, dq), 1,44 (9H, s). MS/ESI 569,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия с) (S)-трет-бутил-(1-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (12.4). В двухгорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, впускным отверстием для газа и резиновой перегородкой, загружали 12.3 (474 мг, 0,833 ммоль). Колбу вакуумировали и трижды разгружали аргоном. Добавляли безводный ТГФ (8,0 мл) и раствор охлаждали до 0°C . Одной порцией добавляли LiBH_4 (91 мг, 4,17 ммоль) и суспензию перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили метанолом. Растворители удаляли, неочищенный продукт растворяли в дихлорметане и адсорбировали на силикагеле. С помощью хроматографии на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат) получали 12.4 в виде вязкого, бесцветного масла (229 мг, 58%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,17 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ =ppm 8,12 (2H, d), 7,93 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,27 (2H, d), 5,21 (1H, s), 4,24-4,16 (1H, s, br), 3,81 (2H, m), 3,30 (2H, d), 1,44 (9H, s). MS/ESI 465,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия d) (S)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (пример 12). В грушевидную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли 12.4 (225 мг, 0,484 ммоль), CH_2Cl_2 (5,0 мл) и ТФУК (0,186 мл, 2,42 ммоль). Бесцветный раствор перемешивали в течение 65 ч при 25°C . Растворитель и кислоту удаляли, а остаток растворяли в этилацетате. Добавляли водный раствор NaOH (0,1 М) и этилацетат и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали. Очисткой на силикагеле (градиент: CH_2Cl_2 /MeOH) получали продукт примера 12 в виде бесцветного масла, которое медленно затвердевало при 25°C (64 мг, 36%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,74 мин (метод А). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ =ppm 8,13 (2H, d), 7,93 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,27 (2H, d), 3,71 (1H, dd), 3,56 (1H, dd), 3,53-3,45 (1H, d), 3,14 (1H, dd), 3,00 (1H, dd), OH и NH_2 не проявился. ES/ESI 365,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 13 (S)-3-(3-(4-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-аминопропан-1-ол



Стадия а) 4-((5-бромпиридин-2-ил)окси)бензонитрил (13.3). Суспензию 13.1 (2,5 г, 14,2 ммоль), 13.2 (1,86 г, 15,6 ммоль) и K_2CO_3 (5,9 г, 42,6 ммоль) в ДМФА (70 мл) нагревали при $110^\circ C$ в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до $25^\circ C$. Добавляли воду и этилацетат и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и растворитель удаляли. Остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат), получая соединение 13.3 в виде бесцветного твердого вещества (3,30 г, 84%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,10 мин (метод А). 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ =ppm 8,23 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,72-7,67 (2H, m), 7,25-7,20 (2H, m), 6,94 (1H, d). MS/ESI 275,1 $[M+H]^+$.

Стадия б) 4-((5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (13.5). В двугорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, резиновой перегородкой и впускным отверстием для газа, загружали 13.3 (3,23 г, 11,74 ммоль), K_3PO_4 (7,48 г, 35,2 ммоль), 13.4 (3,92 г, 14,1 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (0,678 г, 0,587 ммоль) и толуол (70 мл). Суспензию продували аргоном в течение 15 минут. Впускное отверстие для газа заменяли на обратный холодильник, реакционную смесь нагревали до $110^\circ C$ и перемешивали в течение 2 ч. Суспензию охлаждали до $25^\circ C$ и затем хранили в морозильной камере в течение 16 ч. Добавляли воду и этилацетат и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и растворитель удаляли. С помощью хроматографии на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат) и кристаллизации из этилацетата получали соединение 13.5 в

виде бесцветного твердого вещества (1,54 г, 38%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,09 мин (метод А). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ =ppm 8,33 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 7,75-7,69 (2H, m), 7,62 (1H, d), 7,34-7,28 (2H, m), 7,11 (1H, d), 6,36 (1H, d), 5,14 (1H, dd), 4,16-4,05 (1H, m), 3,59 (1H, dt), 2,58 (1H, ddt), 2,14-2,05 (1H, m), 1,95-1,85 (1H, m), 1,82-1,68 (1H, m), 1,62-1,51 (2H, m). MS/ESI 347,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия с) (Z)-N'-гидрокси-4-((5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)бензимидамид (13.6). В одnogорлую колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали гидрохлорид гидроксиламина (1,54 г, 22,1 ммоль), NaHCO_3 (1,86 г, 22,1 ммоль) и воду (10 мл). Бесцветную суспензию (осторожно: образование газа) перемешивали в течение 5 минут при 25°C. Добавляли соединение 13.5 (1,53 г, 4,42 ммоль) и этанол (25 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут при 85°C. Этанол удаляли и добавляли воду и этилацетат. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли и остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат), получая соединение 13.6 в виде бесцветного твердого вещества (1,62 г, 97%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,71 мин (метод А). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ =ppm 8,33 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,62 (1H, d), 7,25-7,20 (2H, m), 7,04 (1H, d), 6,35 (1H, d), 5,14 (1H, dd), 4,87 (s, 2H), 4,09 (1H, dd), 3,59 (1H, td), 2,65-2,51 (1H, m), 1,88 (1H, d), 1,82-1,68 (1H, m), 1,65-1,52 (2H, m). MS/ESI 380,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

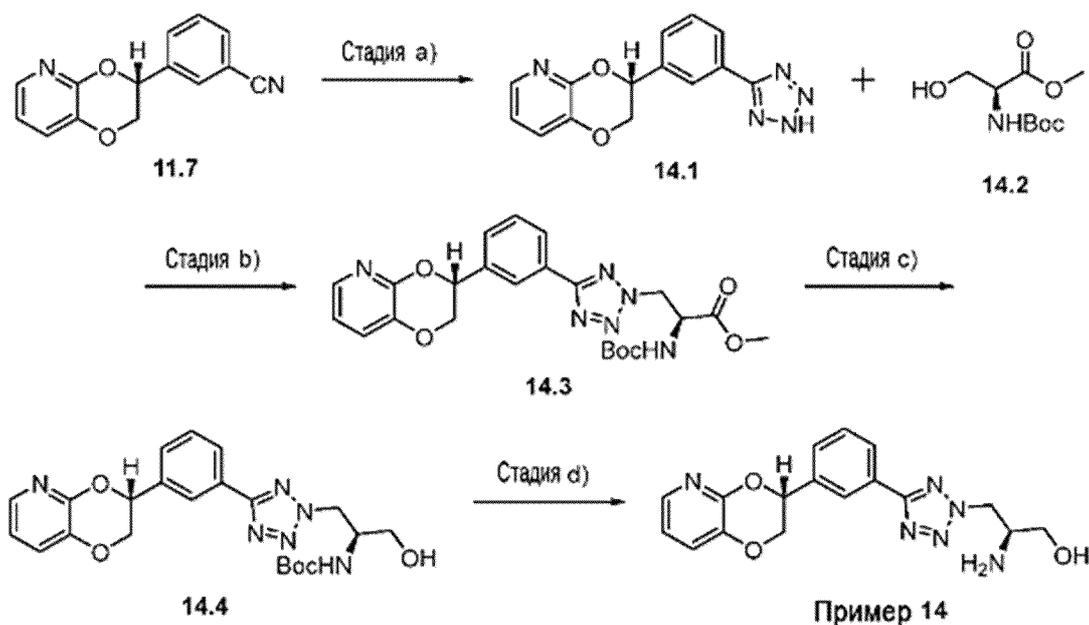
Стадия d) (2S)-бензил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (13.8). В двугорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником и резиновой перегородкой, загружали 13.6 (1,31 г, 3,45 ммоль), 13.7 (1,60 г, 3,80 ммоль) и ТГФ (20 мл). Бесцветный раствор перемешивали в течение 30 минут при 25°C, а затем нагревали при 90°C в течение 7 дней. Растворитель удаляли и остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат), получая 13.8 в виде смеси эпимеров (1,68 г, 73%), которую использовали на следующей стадии. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,39 мин (метод А). MS/ESI 667,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия e) трет-бутил-((2S)-1-гидрокси-3-(3-(4-((5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-2-ил)карбамат (13.9). В двухгорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, впускным отверстием для газа и резиновой перегородкой, вносили 13.8 (634 мг, 0,951 ммоль). Колбу вакуумировали и трижды разгружали аргоном. Добавляли безводный ТГФ (5,0 мл) и бесцветный раствор охлаждали до 0°C. Добавляли боргидрид лития (104 мг, 4,75 ммоль) и суспензию перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили метанолом. Растворители удаляли, неочищенный продукт растворяли в дихлорметане и очищали на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат), получая 13.9 (белое твердое вещество) в виде смеси эпимеров (276 мг, 52%), которую использовали на следующей стадии. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,14 мин (метод

А). MS/ESI 563,4 [M+H]⁺.

Стадия f) (S)-3-(3-(4-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-аминопропан-1-ол (пример 13). В одnogорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, вносили 13.9 (276 мг, 0,491 ммоль), диоксан (5,0 мл) и водн. HCl (5,0 мл, 10,00 ммоль, 2М раствор). Мутный раствор перемешивали в течение 18 ч при 25°C. Диоксан и воду удаляли, а остаток очищали хроматографией на колонке RP C18 (ISCO CombiFlash Rf, впрыск жидкости, MeCN в воде 10-35%). Ацетонитрил удаляли и водную фазу подщелачивали 2М водным NaOH. Добавляли этилацетат и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали, получая соединение примера 13 в виде бесцветного твердого вещества (112 мг, 60%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,59 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ =ppm 13,00 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,07 (2H, d), 7,83 (1H, s, br), 7,35 (2H, d), 7,20 (1H, d), 6,79 (1H, s), 4,80 (1H, m), 3,38 (2H, m), 3,22 (1H, m), 3,15 (1H, dd), 2,88 (1H, dd), 1,75 (2H, m). MS/ESI 379,4 [M+H]⁺.

Пример 14 (S)-2-амино-3-(5-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол



Стадия а) (R)-3-(3-(2H-тетразол-5-ил)фенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин (14.1). Суспензию (R)-3-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензонитрила (11.7) (500 мг, 2,099 ммоль), дибутилтиноксида (104 мг, 0,42 ммоль, [CAS: 818-08-6]) и TMSN₃ (509 мг, 4,2 ммоль, [CAS: 4648-54-8]) в толуоле (11,70 мл) нагревали до 100°C в течение 21,5 ч. Холодную реакционную смесь разбавляли метанолом (50 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали со смесью диэтиловый эфир/дихлорметан 1:1 с добавлением небольшого количества метанола и отфильтровывали. Твердое вещество промывали диэтиловым

эфиром/дихлорметаном 1:1 и сушили, получая (R)-3-(3-(2H-тетразол-5-ил)фенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин (386 мг, 65,4%) (14.1) в виде порошка бежевого цвета. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,70 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ= ppm 2,99-3,66 (m, 4 H), 4,17 (dd, J=11,62, 8,31 Гц, 1 H), 4,55 (dd, J=11,62, 2,45 Гц, 1 H), 5,61 (dd, J=8,19, 2,20 Гц, 1 H), 7,02 (dd, J=7,95, 4,77 Гц, 1 H), 7,39 (dd, J=7,82, 1,47 Гц, 1 H), 7,64-7,76 (m, 2 H), 7,84 (dd, J=4,65, 1,47 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=7,21 Гц, 1 H), 8,21 (s, 1 H). MS/ESI⁺ 282 [M+H]⁺.

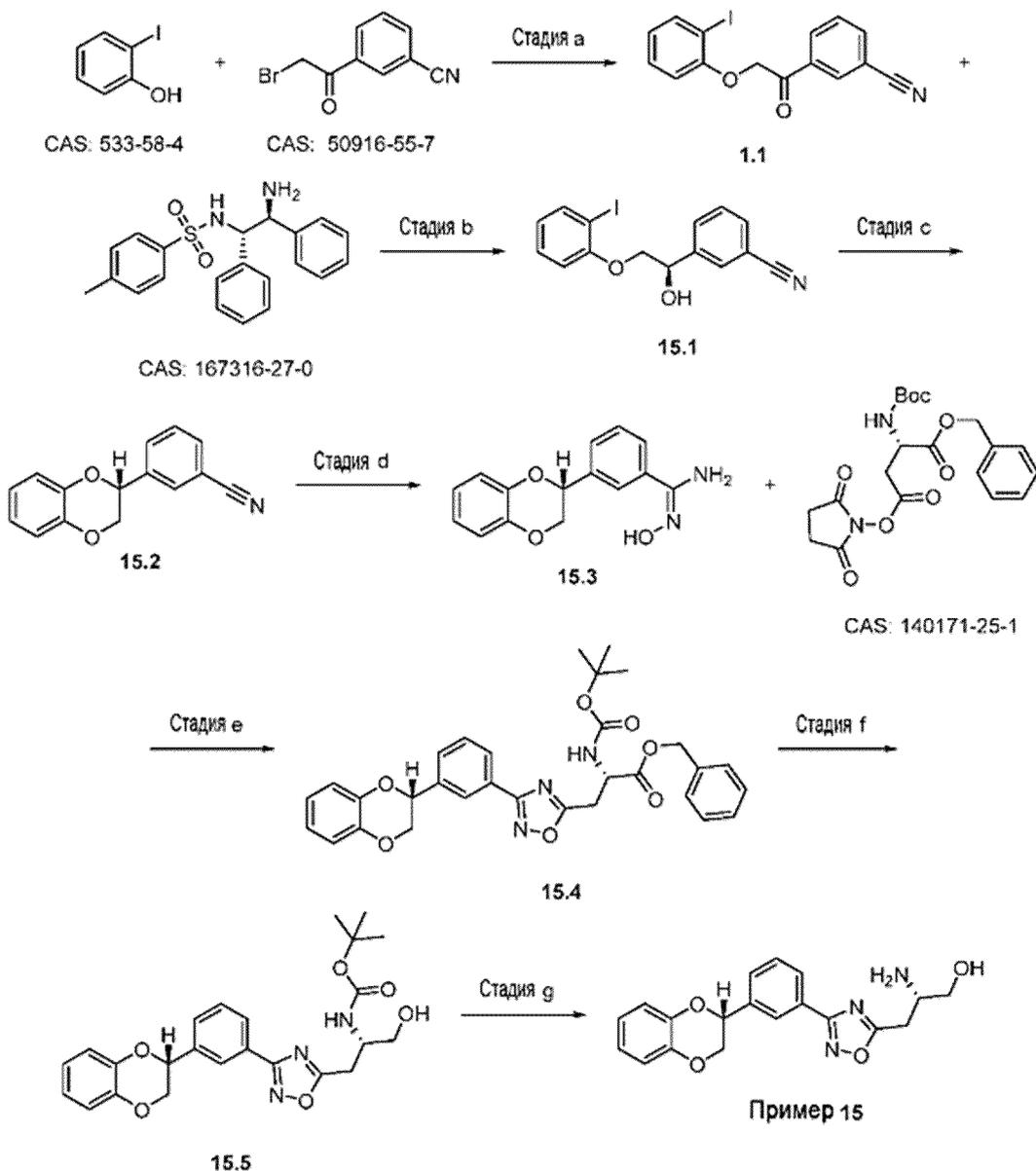
Стадия b) метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропаноат (14.3). К раствору (R)-3-(3-(2H-тетразол-5-ил)фенил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина (14.1) (336 мг, 0,729 ммоль) в ТГФ (14,6 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли DIAD (419 г, 1,822 ммоль), PPh₃ (478 мг, 1,822 ммоль, 2,50) и Вос-L-Ser-OMe (14.2) (420 мг, 1,822 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4,5 ч. при к.т. Добавляли Isolute и смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали на силикагеле (этилацетат/циклогексан), получая метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропаноат (490 мг, 98%) (14.3). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,09 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ= ppm 1,44 (s, 9 H), 3,80 (s, 7 H), 3,95 (dd, J=11,43, 3,73 Гц, 4 H), 4,04-4,17 (m, 2 H), 4,34-4,49 (m, 1 H), 4,91 (br s, 1 H), 5,05-5,22 (m, 1 H), 5,27-5,50 (m, 4 H), 6,95 (dd, J=7,89, 4,83 Гц, 1 H), 7,28-7,32 (m, 1 H), 7,52-7,65 (m, 2 H), 7,91 (dd, J=4,77, 1,59 Гц, 1 H), 8,15 (d, J=7,58 Гц, 1 H), 8,24 (s, 1 H). MS/ESI⁺ 483 [M+H]⁺.

Стадия c) трет-бутил-((S)-1-(5-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (14.4). К раствору метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропаноата (14.3) (950 мг, 1,772 ммоль) в ТГФ (17,7 мл) по каплям при 0° добавляли LiBHC₄ (3,54 мл 2-молярного раствора в ТГФ, 7,09 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при 0°C. Смесь охлаждали до 0°C и гасили водой и 1M соляной кислотой до достижения pH примерно 7. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле (этилацетат/циклогексан), получая трет-бутил-((S)-1-(5-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (264 мг, 32%) (14.4). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,94 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ= ppm 1,42 (s, 10 H), 3,75 (t, J=4,95 Гц, 2 H), 4,08 (dd, J=11,61, 8,80 Гц, 1 H), 4,27 (br s, 1 H), 4,46 (dd, J=11,62, 2,45 Гц, 1 H), 4,91 (br d, J=5,87 Гц, 2 H), 5,08-5,20 (m, 1 H), 5,43 (dd, J=8,86, 2,26 Гц, 1 H), 6,95 (dd, J=7,82, 4,77 Гц, 1 H), 7,28-7,30 (m, 1 H), 7,53-7,63 (m, 2 H), 7,90 (dd, J=4,83, 1,53 Гц, 1 H), 8,17 (d, J=7,46 Гц, 1 H), 8,25 (s, 1 H). MS/ESI⁺ 455 [M+H]⁺.

Стадия d) (S)-2-амино-3-(5-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол (пример 14). К раствору трет-бутил-((S)-1-(5-(3-

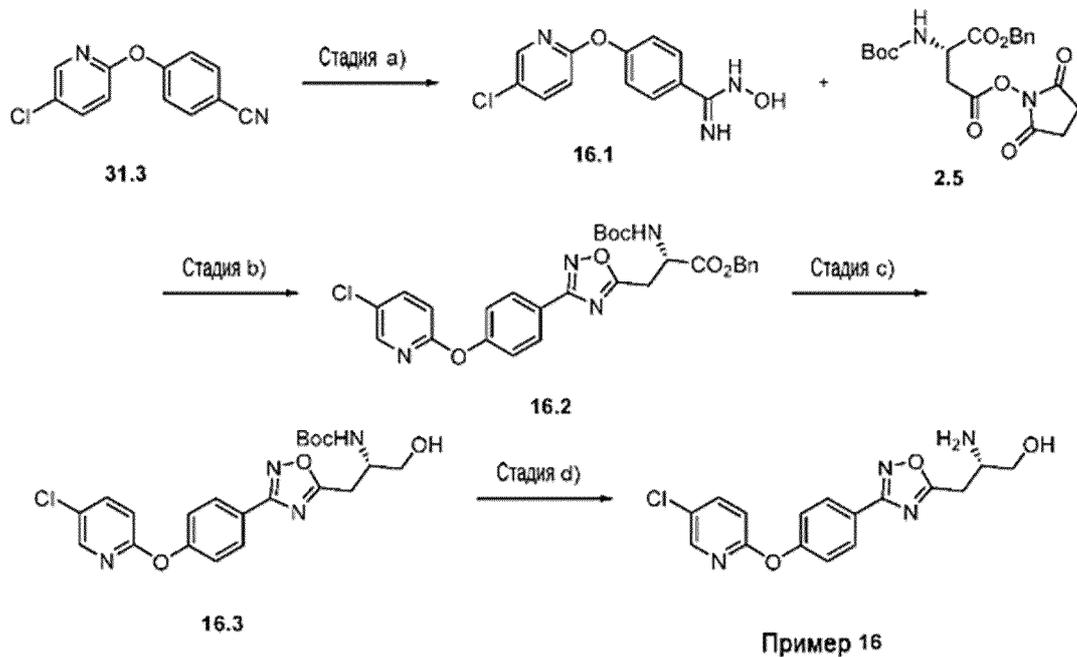
((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата (14.4) (230 мг, 0,506 ммоль) в диоксане (5,06 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (1,265 мл, 5,06 ммоль, 4 М раствор). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение выходных и затем концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество трижды растирали с диэтиловым эфиром и лиофилизировали из воды/ацетонитрила, получая (S)-2-амино-3-(5-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол (206 мг, 100%) (пример 14) в виде соли HCl. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,58 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ= ppm 3,60-3,68 (m, 1 H), 3,70-3,76 (m, 2 H), 4,12-4,23 (m, 2 H), 4,56 (br d, J=11,74 Гц, 1 H), 4,91-5,14 (m, 2 H), 5,63 (br d, J=7,95 Гц, 1 H), 6,96-7,07 (m, 1 H), 7,40 (br d, J=7,70 Гц, 1 H), 7,64-7,74 (m, 2 H), 7,83 (br d, J=3,55 Гц, 1 H), 8,12 (br d, J=6,97 Гц, 1 H), 8,24 (br s, 1 H), 8,34 (br s, 3 H). MS/ESI⁺ 355 [M+H]⁺.

Пример 15 (S)-2-амино-3-(3-(3-((R)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол



(S)-2-амино-3-(3-(3-((R)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (пример 15) получали, следуя процедурам, аналогичным процедурам синтеза соединения примера 1, заменяя *хиральный сульфаниламид* на его S, S-энантиомер [CAS: 167316-27-7]. Соединение примера 15 выделяли в виде свободного основания. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,76 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=ppm ppm 1,82 (br. s., 3 H), 3,02 (dd, J=15,59, 8,01 Гц, 1 H), 3,16 (dd, J=15,53, 4,65 Гц, 1 H), 3,47-3,61 (m, 2 H), 3,73 (dd, J=10,45, 4,22 Гц, 1 H), 4,07 (dd, J=11,49, 8,93 Гц, 1 H), 4,42 (dd, J=11,49, 2,45 Гц, 1 H), 5,22 (dd, J=8,86, 2,26 Гц, 1 H), 6,88-7,06 (m, 4 H), 7,53-7,64 (m, 2 H), 8,07-8,19 (m, 2 H). MS/ESI⁺ 354 [M+H]⁺.

Пример 16 (S)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол



Стадия а) 4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)-N-гидроксibenзимидамид (16.1). В одnogорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой и холодильником (воздушное охлаждение), загружали гидрохлорид гидроксилamina (3,89 г, 55,9 ммоль), NaHCO₃ (4,70 г, 55,9 ммоль) и воду (8 мл). Белую суспензию (осторожно: образование газа) перемешивали в течение примерно 10 минут. Добавляли 4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)бензонитрил (31.3) (2,58 г, 11,19 ммоль) и EtOH (30 мл), реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 90 минут. Анализ ЖХ-МС показал полную конверсию в течение 70 минут. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и хранили в морозильной камере в течение 2 дней. EtOH удаляли под вакуумом и к белому твердому веществу добавляли воду/EtOAc. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Концентрированием под вакуумом получали 4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)-N-гидроксibenзимидамид (2,91 г, 99%) (16.1) в виде белого твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,65 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ= 9,60 (s, 1H), 8,21 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,14

(d, J=8,7 Гц, 2H), 7,12 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,81 (s, 2H). MS/ESI⁺ 264,1, 266,1 [M+H]⁺.

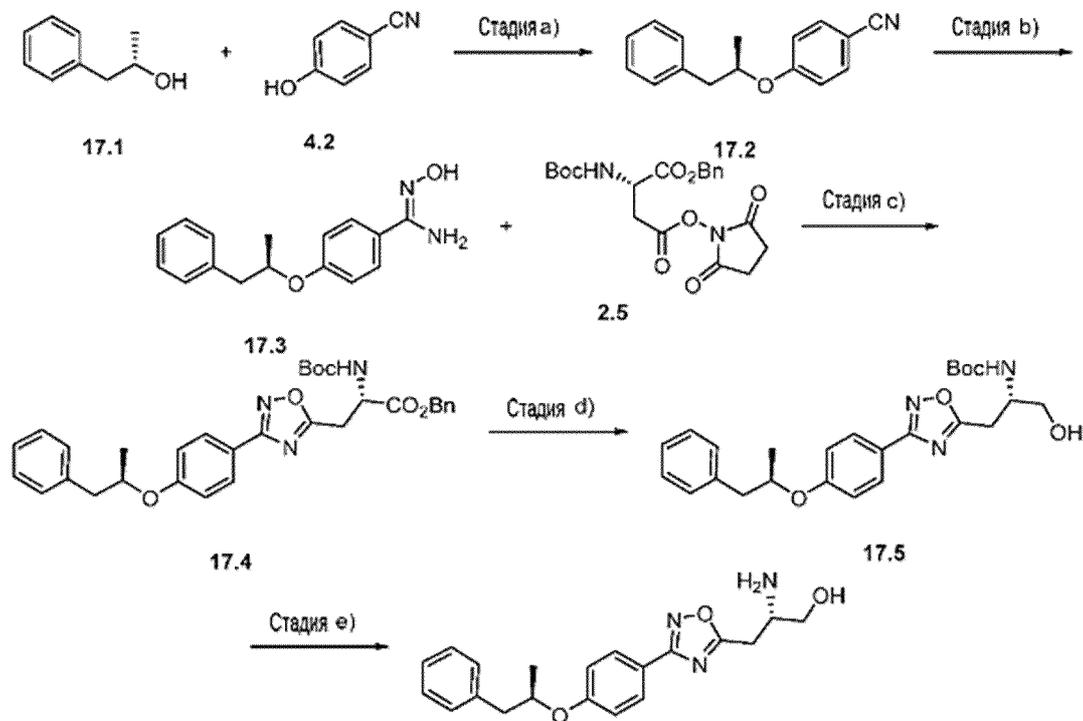
Стадия б) бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (16.2). Во флакон объемом 20 мл для микроволновой обработки, снабженный магнитной мешалкой, вносили 4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)-N-гидроксibenзимидамид (16.1) (1,45 г, 5,50 ммоль), Вос-Asp(OSu)-OBzl (2.5) (2,54 г, 6,05 ммоль) и ТГФ (15 мл). Флакон герметично закрывали и бесцветный раствор перемешивали в течение 7 часов при к.т. Полная конверсия в эфир в течение 6 часов. Реакционную смесь хранили в морозильной камере в течение ночи. Затем ее нагревали до 120°C и перемешивали в течение 5 часов. Полученный желтый раствор охлаждали до к.т. и ТГФ удаляли под вакуумом, получая желтое масло. С помощью колоночной хроматографии (абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-25%) получали бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (2,94 г, 97%) (16.2) в виде бледно-желтой липкой пены. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,39 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 8,15 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,69 (dd, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,30-7,28 (m, 5H), 7,22 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,95 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,20 (d, J=2,7 Гц, 2H), 4,93-4,86 (m, 1H), 3,51 (qd, J=16,2, 5,0 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H). MS/ESI⁺ 551,2, 553,2 [M+H]⁺.

Стадия с) трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (16.3). В двугорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (16.2) (0,681 г, 1,236 ммоль). Колбу вакуумировали и трижды заполняли аргоном. Добавляли безводный ТГФ (5,0 мл) и раствор охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли LiNH₄ (0,081 г, 3,71 ммоль) и перемешивали в течение 45 минут. Суспензию отфильтровывали и добавляли CH₂Cl₂. Полученное оставляли на ночь в морозильной камере. Вносили силикагель (осторожно: газообразование). С помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, EtOAc в циклогексане 0-50%) получали трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (0,272 г, 49,2%) (16.3) в виде белой пены. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,11 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 8,15 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,69 (dd, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,95 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,23 (s br, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,80 (dq, J=11,2, 5,8, 4,7 Гц, 2H), 3,29 (d, J=5,9 Гц, 2H), 2,01 (s br, 1H), 1,43 (s, 9H). MS/ESI⁺ 447,3, 449,3 [M+H]⁺.

Стадия d) (S)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (пример 16). -- В одногорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (16.3) (0,270 г, 0,604 ммоль), дихлорметан (8 мл) и ТФУК (0,233 мл, 3,02 ммоль). Бесцветный раствор перемешивали в течение 6 дней при к.т. Вялотекущая реакция: после 2 дней по-прежнему

нет полной конверсии. Одновременно с этим происходит образование побочного продукта. Добавляли силикагель и дополнительное количество дихлорметана. Затем растворитель удаляли под вакуумом. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, MeOH в CH₂Cl₂ 0-10%) получали (S)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (0,147 г, 70,2%) (пример 16) в виде белого твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,73 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ= 8,25 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,03 (dd, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,21 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,51 (t, J=4,7 Гц, 1H), 3,76-3,59 (dq, J=31,2, 6,0 Гц, 3H), 3,44-3,25 (m, 2H). MS/ESI⁺ 347,1, 349,1 [M+H]⁺.

Пример 17 (S)-2-амино-3-(3-(4-(((R)-1-фенилпропан-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол



Пример 17

Стадия а) (R)-4-(((1-фенилпропан-2-ил)окси)бензонитрил (17.2). В однокорпусную круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали (S)-1-фенилпропан-2-ол (17.1) (0,999 мл, 7,26 ммоль, ABCR GmbH), 4-цианофенол (4.2) (0,865 г, 7,26 ммоль), PPh₃ (2,476 г, 9,44 ммоль) и ТГФ (25,0 мл). После полного растворения всех твердых веществ вносили DIAD (1,836 мл, 9,44 ммоль). Желтый раствор (осторожно: становится очень теплым) перемешивали в течение 3,5 часов при к.т. Затем его хранили в морозильной камере в течение выходных. Растворитель удаляли под вакуумом. Добавляли диизопропиловый эфир и циклогексан и желтый раствор фильтровали через слой кремнезема (чтобы удалить часть Ph₃PO). Раствор концентрировали в вакууме, получая масло интенсивно желтого цвета. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO

CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане, 0-5%, фракции) получали (R)-4-((1-фенилпропан-2-ил)окси)бензонитрил (0,954 г, 55,4%) (17.2). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,24 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,57-7,52 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 6,93-6,88 (m, 2H), 4,65 (h, J =6,1 Гц, 1H), 3,08 (dd, J =13,8, 6,2 Гц, 1H), 2,87 (dd, J =13,8, 6,3 Гц, 1H), 1,34 (d, J =6,1 Гц, 3H). MS/ESI ионизацию не наблюдали $[\text{M}+\text{H}]^+$. ТСХ R_f =0,32 (циклогексан/этилацетат 10:1, силикагель).

Стадия b) (R, Z)-N'-гидрокси-4-((1-фенилпропан-2-ил)окси)бензимидамид (17.3). В одnogорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой и холодильником (воздушное охлаждение), загружали гидрохлорид гидроксиламина (1,397 г, 20,10 ммоль), NaHCO_3 (1,689 г, 20,10 ммоль) и воду (5,0 мл). Суспензию (осторожно: газообразование) перемешивали в течение 10 минут при к.т. Затем добавляли (R)-4-((1-фенилпропан-2-ил)окси)бензонитрил (17.2) (0,954 г, 4,02 ммоль) в EtOH (15 мл) и реакционную смесь нагревали до 85°C. Перемешивали в течение 100 минут. Затем белую суспензию хранили в морозильной камере в течение ночи. EtOH удаляли в вакууме и добавляли воду/EtOAc. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Путем концентрирования под вакуумом получали бледно-желтое масло. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбированная на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-50%, фракции) получали (R, Z)-N'-гидрокси-4-((1-фенилпропан-2-ил)окси) бензимидамид (0,976 г, 90%) (17.3) в виде мутного масла. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,81 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,59-7,52 (m, 2H), 7,34-7,21 (m, 5H), 6,93-6,88 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,63 (h, J =6,1 Гц, 1H), 3,11 (dd, J =13,7, 5,9 Гц, 1H), 2,85 (dd, J =13,7, 6,6 Гц, 1H), 1,33 (d, J =6,1 Гц, 3H). MS/ESI⁺ 271,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

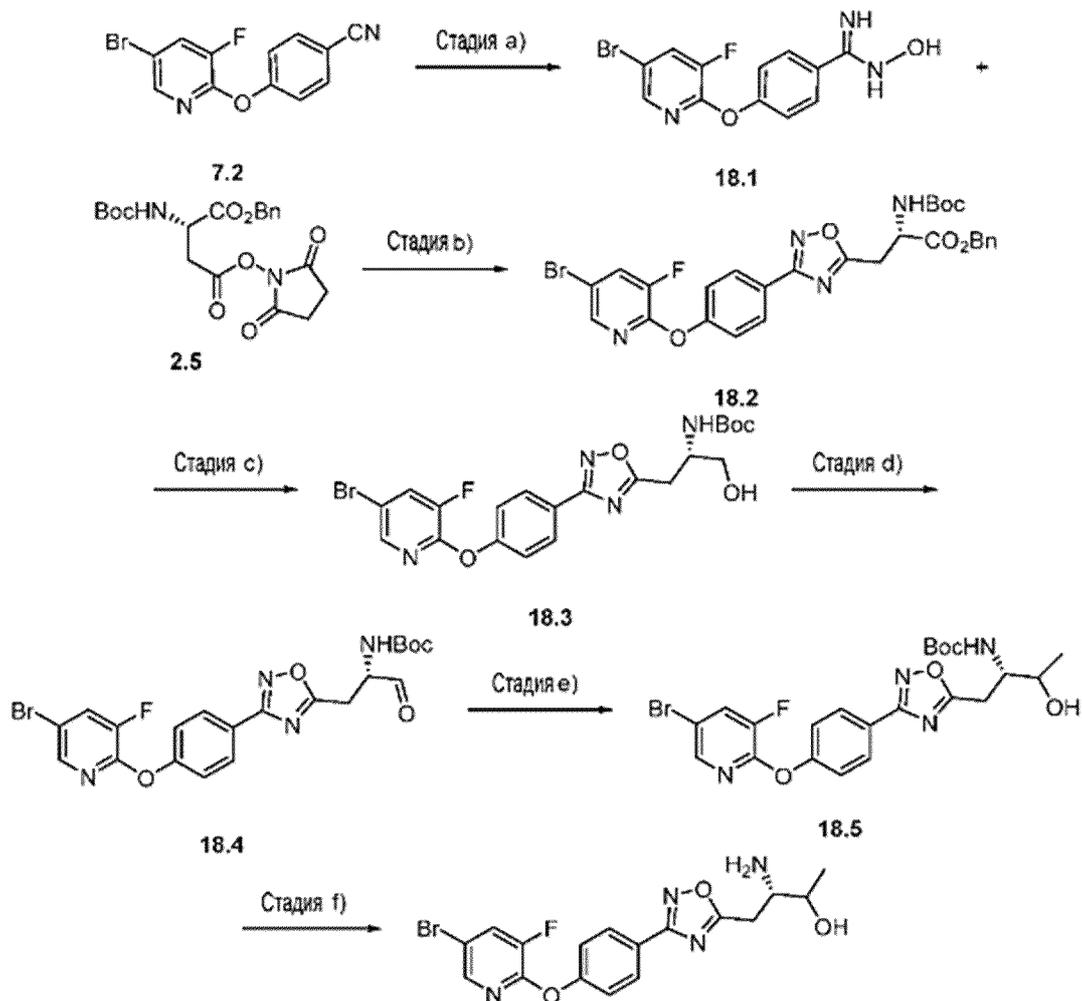
Стадия c) бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-(((R)-1-фенилпропан-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (17.4). Во флакон объемом 20 мл для микроволновой обработки, снабженный магнитной мешалкой, вносили (R, Z)-N'-гидрокси-4-((1-фенилпропан-2-ил)окси)бензимидамид (17.3) (0,487 г, 1,802 ммоль), Вос-Asp(OSu)-Obzl (2.5) (0,833 г, 1,982 ммоль) и ТГФ (6,0 мл). Бесцветный раствор перемешивали в течение 2 часов при к.т. Согласно анализу ЖХ-МС полная конверсия происходила за 105 минут. Затем реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 3 часов. Затем к бледно-желтому раствору добавляли EtOAc и смесь хранили в морозильной камере в течение выходных. Растворитель удаляли под вакуумом. Добавляли дихлорметан и силикагель. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-15%) получали бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-(((R)-1-фенилпропан-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (0,814 г, 81%) (17.4) в виде «серого» масла. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,48 мин (метод А). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,94-7,88 (m, 2H), 7,34-7,22 (m, 10H), 6,97-6,92 (m, 2H), 5,60 (d, J =8,1 Гц, 1H), 5,25-5,12 (m, 2H), 4,95-4,83 (m, 1H), 4,68 (dt, J =12,3, 6,1 Гц, 1H), 3,59-3,39 (m, 2H), 3,12 (dd, J =13,7,

5,9 Гц, 1H), 2,87 (dd, J=13,7, 6,5 Гц, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,35 (d, J=6,1 Гц, 3H). MS/ESI⁺ 558,4 [M+H]⁺.

Стадия d) бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-(((R)-1-фенилпропан-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (17.5). В двухгорлую конусообразную колбу объемом 10 мл, снабженную магнитной мешалкой, резиновой перегородкой и впускным отверстием для газа, загружали бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-(((R)-1-фенилпропан-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (17.4) (0,443 г, 0,794 ммоль). Флакон трижды вакуумировали и разгружали аргоном. Добавляли безводный ТГФ (3,0 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Затем одной порцией добавляли LiBH₄ (0,087 г, 3,97 ммоль) и суспензию перемешивали в течение 45 минут. Реакционную смесь гасили, используя MeOH. Растворители удаляли под вакуумом. Добавляли дихлорметан и силикагель. Дважды очищали с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-50% и 0-50%), получая бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-(((R)-1-фенилпропан-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (0,168 г, 46,6%) (17.5). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,24 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 7,96 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,34-7,20 (m, 5H), 6,96 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,29-5,19 (m, 1H), 4,67 (h, J=6,2 Гц, 1H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,86-3,74 (m, 2H), 3,34-3,19 (m, 2H), 3,11 (dd, J=13,7, 5,9 Гц, 1H), 2,87 (dd, J=13,7, 6,5 Гц, 1H), 2,73 (s, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,34 (d, J=6,1 Гц, 3H). MS/ESI⁺ 454,3 [M+H]⁺.

Стадия e) (S)-2-амино-3-(3-(4-(((R)-1-фенилпропан-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (пример 17). В одногорлую грушевидную колбу объемом 10 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали бензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(4-(((R)-1-фенилпропан-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (17.5) (0,168 г, 0,370 ммоль), ДХМ (4,0 мл) и ТФУК (0,143 мл, 1,852 ммоль). Бесцветный раствор перемешивали в течение 3 дней при к.т. При этом он стал оранжевым. Растворитель и кислоту удаляли под вакуумом. Очистка с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, MeOH в CH₂Cl₂ 0-10%). Продукт снова очищали в идентичных условиях, получая (S)-2-амино-3-(3-(4-(((R)-1-фенилпропан-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ол (0,108 г, 78%) (пример 17) в виде бесцветного масла. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,84 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 7,86 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,30-7,19 (m, 5H), 6,89 (d, J=8,9 Гц, 2H), 4,61 (h, J=6,1 Гц, 1H), 3,97 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,79 (dd, J=11,7, 6,5 Гц, 1H), 3,37-3,14 (m, 2H), 3,06 (dd, J=13,7, 5,9 Гц, 1H), 2,82 (dd, J=13,7, 6,5 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,0 Гц, 3H). MS/ESI⁺ 354,3 [M+H]⁺.

Пример 18 (3S)-3-амино-4-(3-(4-(((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутан-2-ол



Пример 18

Стадия а) 4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)-N-гидроксibenзимидамид (18.1). В одностороннюю грушевидную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой и холодильником (воздушное охлаждение), добавляли 4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)бензонитрил (7.2) (763 мг, 2,60 ммоль), гидрохлорид гидроксилamina (905 мг, 13,02 ммоль), NaHCO₃ (1093 мг, 13,02 ммоль) и EtOH (15,0)/вода (5,0 мл). Белую суспензию перемешивали в течение 80 минут при 85°C. EtOH удаляли под вакуумом. Добавляли воду и EtOAc. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Концентрированием под вакуумом получали 4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)-N-гидроксibenзимидамид (0,849 г, 98%) (18.1) в виде белого твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,75 мин (метод А). МС/ESI⁺ 326,2, 328,2 [M+H]⁺.

Стадия б) бензил-(S)-3-(3-(4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат (18.2). Во флакон объемом 20 мл для микроволновой обработки, снабженный магнитной мешалкой, вносили 4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)-N-гидроксibenзимидамид (18.1) (470 мг, 1,441 ммоль), Boc-Asp (OSu)-OBzl (2.5) (666 мг, 1,585 ммоль) и ТГФ (13,0 мл). Раствор перемешивали в

течение 16 часов при 110°C. Получили суспензию. Летучие вещества удаляли под вакуумом. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 0-16%) получали бензил-(S)-3-(3-(4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат (433 мг, 49%) (18.2). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,44 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 8,05-8,01 (m, 2H), 7,99 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,28-7,21 (m, 7H), 5,56 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,23-5,12 (m, 2H), 4,91-4,83 (m, 1H), 3,49 (qd, J=16,3, 5,1 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ= -132,98. MS/ESI⁺ 613,3, 615,3 [M+H]⁺.

Стадия c) трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (18.3). В двухгорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, резиновой перегородкой и впускным отверстием для газа, загружали бензил(S)-3-(3-(4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат (18.2) (433 мг, 0,706 ммоль). Колбу вакуумировали и пять раз разгружали аргоном. Добавляли безводный ТГФ (8,0 мл) и прозрачный раствор охлаждали до 0°C. После добавления LiBH₄ (61,5 мг, 2,82 ммоль) реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане 20-45%) получали трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (217 мг, 60,4%) (18.3) в виде бесцветного, липкого масла.). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,18 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 8,12 (dd, J=9,1, 2,2 Гц, 2H), 8,01 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,28 (d, J=1,9 Гц, 2H), 5,22 (s br, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,29 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ= -132,96. MS/ESI⁺ 509,2, 511,2 [M+H]⁺.

Стадия d) трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-оксопропан-2-ил)карбамат (18.4). В одногорлую грушевидную колбу объемом 12 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (18.3) (217 мг, 0,426 ммоль), ДХМ (5,0 мл) и ДМФ (208 мг, 0,490 ммоль). Белую суспензию перемешивали в течение 28 минут при к.т. Добавляли несколько капель растворов насыщ. водного NaHCO₃ и насыщ. водного Na₂S₂O₃ и двухфазную систему перемешивали в течение 2 часов при к.т. За это время обе фазы стали прозрачными. Добавляли воду и дихлорметан. Водную фазу экстрагировали, используя один раз CH₂Cl₂ и один раз EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане от 20-26,5% до 34,3%) получали трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-оксопропан-2-ил)карбамат (177 мг, 82%) (18.4) в виде твердой белой пены. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,22 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 9,75 (s,

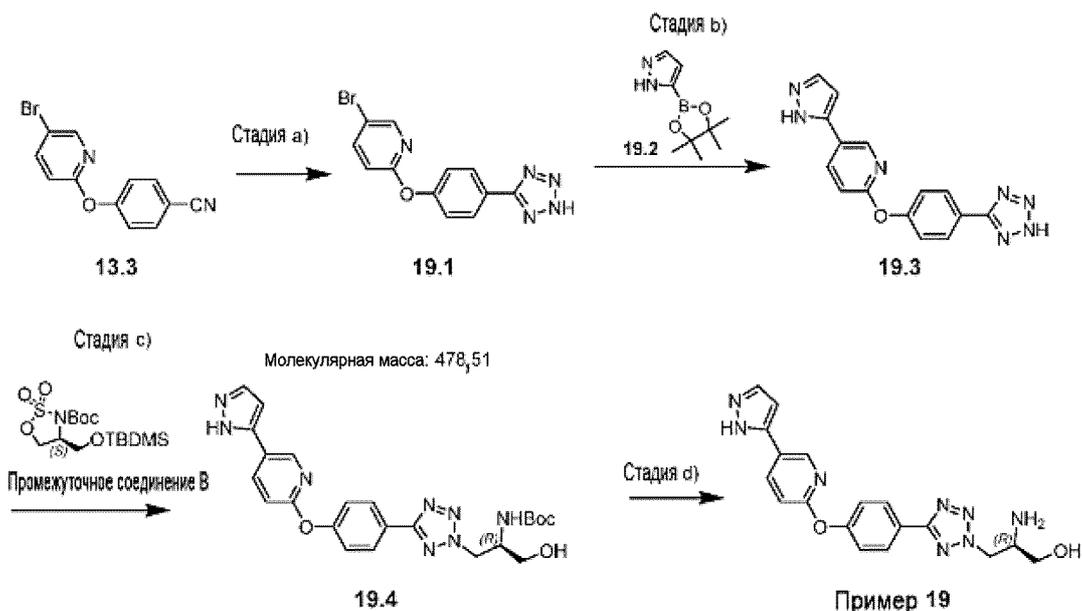
1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 8,01 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,28 (d, J=2,0 Гц, 2H), 5,67 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,69-4,56 (m, 1H), 3,50 (d, J=5,3 Гц, 2H), 1,46 (s, 9H). MS/ESI⁺ 507,1, 509,1 [M+H]⁺.

Стадия е) трет-бутил-((2S)-1-(3-(4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксибутан-2-ил)карбамат (18.5). В двугорлую конусообразную колбу объемом 10 мл, снабженную магнитной мешалкой, резиновой перегородкой и впускным отверстием для газа, добавляли трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-оксопропан-2-ил)карбамат (18.4) (91,3 мг, 0,180 ммоль). Колбу вакуумировали и пять раз разгружали аргоном. Вносили безводный ТГФ (1,00 мл) и бесцветный раствор охлаждали до 0°C. Затем осторожно добавляли MeMgBr в ТГФ (0,25 мл, 0,750 ммоль) (газообразование во время добавления) и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часов (ледяную баню удаляли через 2 часа). Реакцию гасили несколькими каплями MeOH и затем насыщ. водным раствором NH₄Cl. Реакционную смесь хранили в морозильной камере в течение ночи. Добавляли EtOAc и воду. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, EtOAc в циклогексане от 15-27,5% до 40%) получали трет-бутил-((2S)-1-(3-(4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксибутан-2-ил)карбамат (60,2 мг, 63,9%) (18.5). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,22 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 8,12 (dd, J=8,9, 2,2 Гц, 2H), 8,01 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (d, J=1,9 Гц, 3H), 5,14 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,07-3,93 (m, 2H), 3,38-3,18 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,26 (d, J=2,3 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ= -132,99. MS/ESI⁺ 523,3, 525,3 [M+H]⁺.

Стадия ф) (3S)-3-амино-4-(3-(4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутан-2-ол (пример 18). В одnogорлую грушевидную колбу объемом 12 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли трет-бутил-((2S)-1-(3-(4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксибутан-2-ил)карбамат (18.5) (60,2 мг, 0,115 ммоль), диоксан (1,00 мл) и водн. HCl (1,00 мл, 2,000 ммоль). Мутный раствор перемешивали в течение 4 дней при к.т. Добавляли воду, 2M водн. NaOH (5,0 мл) и EtOAc. Водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органические слои промывали соляным раствором, объединяли и сушили над Na₂SO₄. Очисткой с помощью колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash Rf, абсорбция на силикагеле, MeOH в CH₂Cl₂ 0-5%) получали (3S)-3-амино-4-(3-(4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутан-2-ол (33,9 мг, 67,5%) (пример 18) в виде бесцветного масла и смеси диастереомеров 78:22. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,79 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 8,16-8,09 (m, 2H), 8,00 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,8 Гц, 3H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,2 Гц, 3H). MS/ESI⁺ 423,2, 425,2 [M+H]⁺.

Пример 19 (R)-3-(5-(4-((5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-

тетразол-2-ил)-2-аминопропан-1-ол



Стадия а) 2-(4-(2H-тетразол-5-ил)фенокси)-5-бромпиридин (19.1). Bu_2SnO (0,204 г, 0,818 ммоль) при комнатной температуре добавляли к раствору 13.3 (1,5 г, 5,45 ммоль) и триметилсилилазида (1,447 мл, 10,91 ммоль) в толуоле (20 мл). Реакционную смесь (желтый раствор) перемешивали 16 ч при $100^\circ C$. Смесь концентрировали, сырой продукт растирали с диэтиловым эфиром и отфильтровывали 19.1 (1,28 г, 70%) в виде белого твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,86 мин (метод А). 1H ЯМР (DMSO- d_6): $\delta=16,82$ (s, br, 1H), 8,33 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,24-8,00 (m, 3H), 7,51-7,29 (m, 2H), 7,17 (d, $J=8,7$ Гц, 1H). MS/ESI 318,1 $[M+H]^+$.

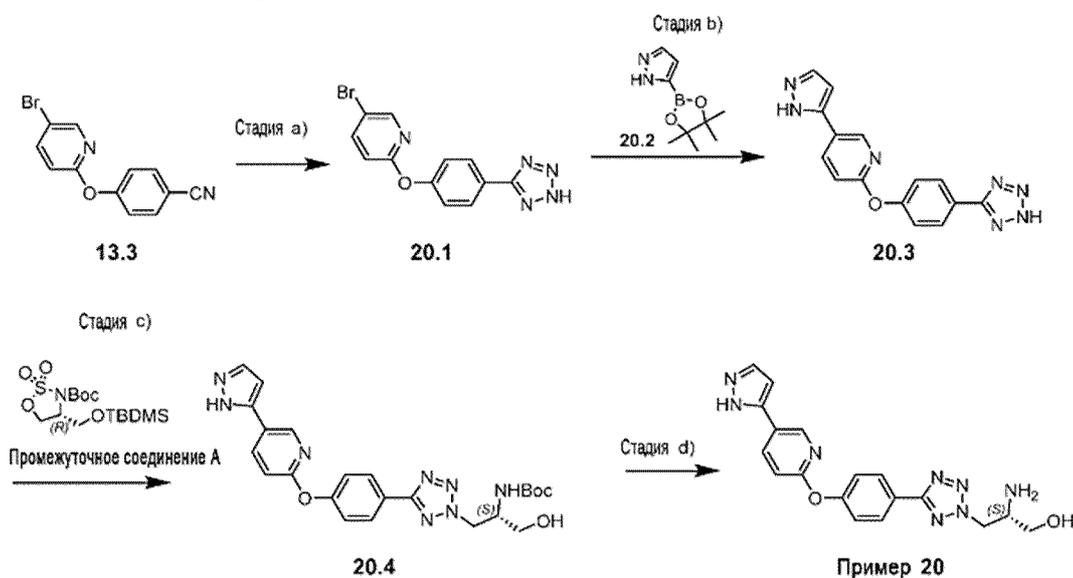
Стадия б) 2-(4-(2H-тетразол-5-ил)фенокси)-5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин (19.3). Соединения 19.1 (1,2 г, 3,77 ммоль) и 19.2 (0,732 г, 3,77 ммоль) растворяли в диоксане (15 мл) и воде (15 мл). Затем в атмосфере аргона добавляли K_3PO_4 (2,402 г, 11,32 ммоль) и $PdCl_2(dtbpf)$ (0,246 г, 0,377 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при $120^\circ C$. Реакционную смесь абсорбировали на Isolute и сушили досуха в ротационном испарителе. Реакционную смесь очищали на диоксиде кремния (градиент: этилацетат/MeOH), получая соединение 19.3 (1,41 г, чистота 81%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,67 мин (метод А). 1H ЯМР (DMSO- d_6): $\delta=12,97$ (s, br, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,78 (s, br, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), тетразол H не проявился. MS/ESI 306,2 $[M+H]^+$.

Стадия с) трет-бутил-(R)-(1-(5-(4-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)карбамат (19.4). Промежуточное соединение В (166 мг, 0,452 ммоль) при комнатной температуре добавляли к смеси 19.3 (115 мг, 0,377 ммоль) и Cs_2CO_3 (368 мг, 1,13 ммоль) в ДМА (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при $70^\circ C$. Добавляли соляной раствор и CH_2Cl_2 и смесь экстрагировали, используя CH_2Cl_2 (3 раза). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и остаток очищали на диоксиде кремния

(градиент: этилацетат/MeOH), получая 19,4 в виде белого твердого вещества (30 мг, чистота 83%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,89 мин (метод А). МС/ESI 479,4 [M+H]⁺.

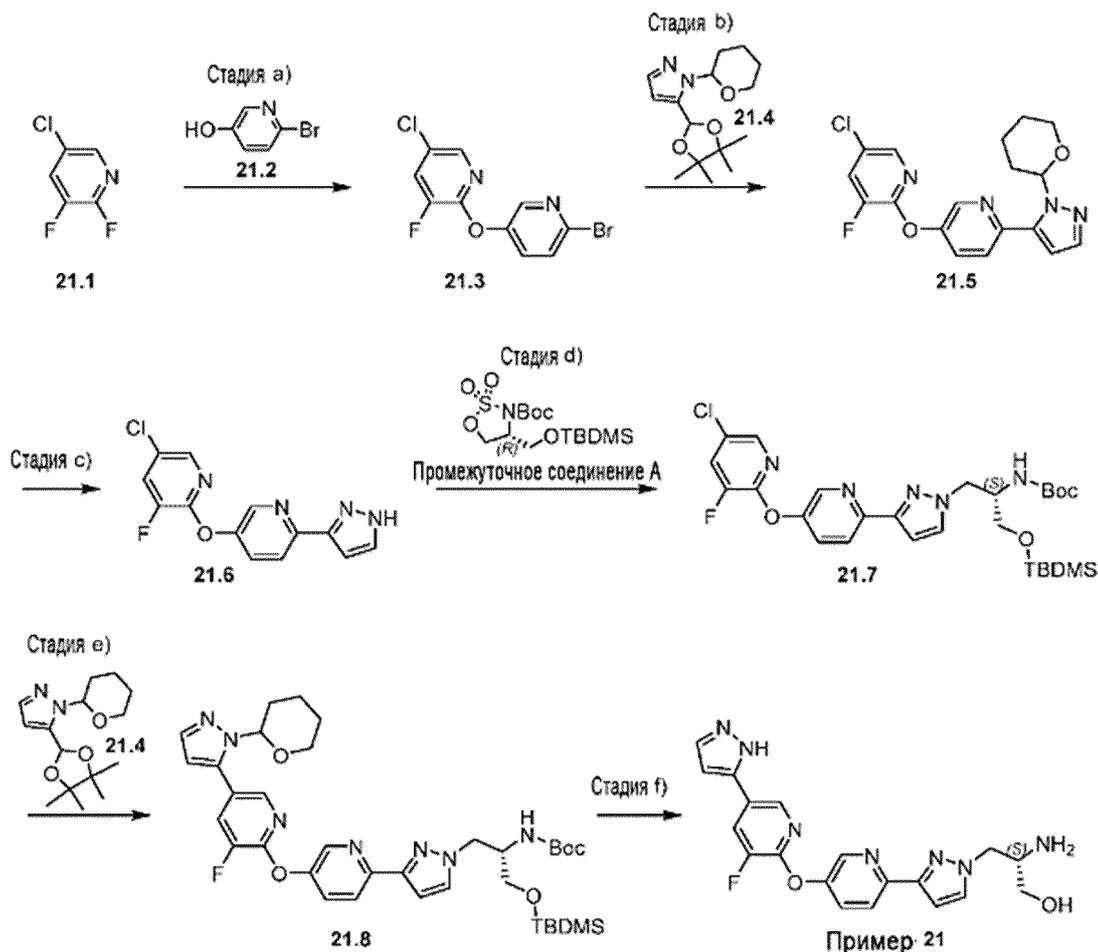
Стадия d) (R)-3-(5-(4-((5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)-2-аминопропан-1-ол (пример 19). 4M раствор HCl в диоксане (0,157 мл, 0,627 ммоль) добавляли к раствору 19.4 (30 мг, 0,063 ммоль) в диоксане (0,5 мл). Полученную суспензию перемешивали 1 час при к.т., разбавляли диэтиловым эфиром. Бесцветное твердое вещество отфильтровывали и очищали с помощью СФХ, получая соединение примера 19 в виде бесцветного порошка (10 мг, 39%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,56 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,64 (1H, d), 8,31 (1H, dd), 8,13 (3H, m), 7,86 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,23 (1H, d), 6,78 (1H, d), 5,50 (1H, m), 4,78 (1H, dd), 4,63 (1H, dd), 3,85 (1H, m), 3,65 (1H, dd), 3,55 (1H, dd), NH пиразола не наблюдали. МС/ESI 379,3 [M+H]⁺.

Пример 20 (S)-3-(5-(4-((5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)-2-аминопропан-1-ол



Соединение примера 20 получали, следуя процедурами, аналогичным процедурам синтеза соединения примера 19, заменяя промежуточное соединение В его R-энантиомерным промежуточным соединением А. Соединение примера 20 выделяли в виде гидрохлоридной соли. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,58 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,64 (1H, d), 8,38 (3H, m), 8,30 (1H, dd), 8,14 (2H, d), 7,80 (1H, m), 7,37 (2H, d), 7,20 (1H, d), 6,78 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 5,00 (1H, dd), 3,84 (1H, m), 3,75 (1H, dd), 3,67 (1H, dd), OH и NH пиразола не наблюдали. МС/ESI 379,2 [M+H]⁺.

Пример 21 (S)-2-амино-3-(3-(5-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол



Стадия а) 2-((6-бромпиридин-3-ил)окси)-5-хлор-3-фторпиридин (21.3). Смесь 21.1 (189 мг, 1,264 ммоль), 21,2 (200 мг, 1,149 ммоль) и K_2CO_3 (318 мг, 2,299 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) перемешивали в течение 5 ч при 80°C. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат), получая соединение 21,3 (271 мг, 73%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,10 мин (метод А). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): $\delta=8,41$ (1H, s), 8,27 (1H, dd), 8,07 (1H, d), 7,75 (2H, s). MS/ESI 303,0 $[M+H]^+$.

Стадия б) 5-хлор-3-фтор-2-(((6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)пиридин (21.5). Суспензию 21.3 (1350 мг, 4,45 ммоль), 21.4 (1299 мг, 4,67 ммоль), K_3PO_4 (1888 мг, 8,90 ммоль) и $PdCl_2(dtbpf)$ (145 мг, 0,222 ммоль) в смеси диоксана (15 мл) и воды (5 мл) перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин при 25°C. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат), получая соединение 21,5 (1390 мг, 73%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,16 мин (метод А). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): $\delta=8,65$ (1H, d), 8,29 (1H, dd) 8,10 (1H, d), 7,83-7,89 (2H, m), 7,60 (1H, d), 6,81 (1H, d), 6,25 (1H, dd), 3,86 (1H, d), 3,46-3,56 (1H, m), 2,33-2,46 (1H, m), 1,88-2,06 (2H, m), 1,48-1,71 (3H, m). MS/ESI 375,1 $[M+H]^+$.

Стадия с) 2-((6-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)окси)-5-хлор-3-фторпиридин (21.6). К раствору 21.5 (1380 мг, 3,68 ммоль) в метаноле (12 мл) добавляли 2 н. HCl (11,05 мл, 22,1 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Образовалась взвесь. Взвесь отфильтровывали, получая бесцветное твердое вещество, которое растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл). Добавляли воду и pH доводили до 10, добавляя 2 н. K₂CO₃. Слои разделяли и водный слой экстрагировали, используя CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили над Na₂CO₃, отфильтровывали и концентрировали, получая 21.6 (960 мг, 89%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,89 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=13,50 и 13,05 (1 H, 2s), 8,52 (1H, s br), 8,27 (1H, dd), 7,95-8,10 (2H, m), 7,83 (1H, s br), 7,71-7,80 (1H, m), 6,83 (1H, s br), смесь таутомеров. MS/ESI 291,1 [M+H]⁺.

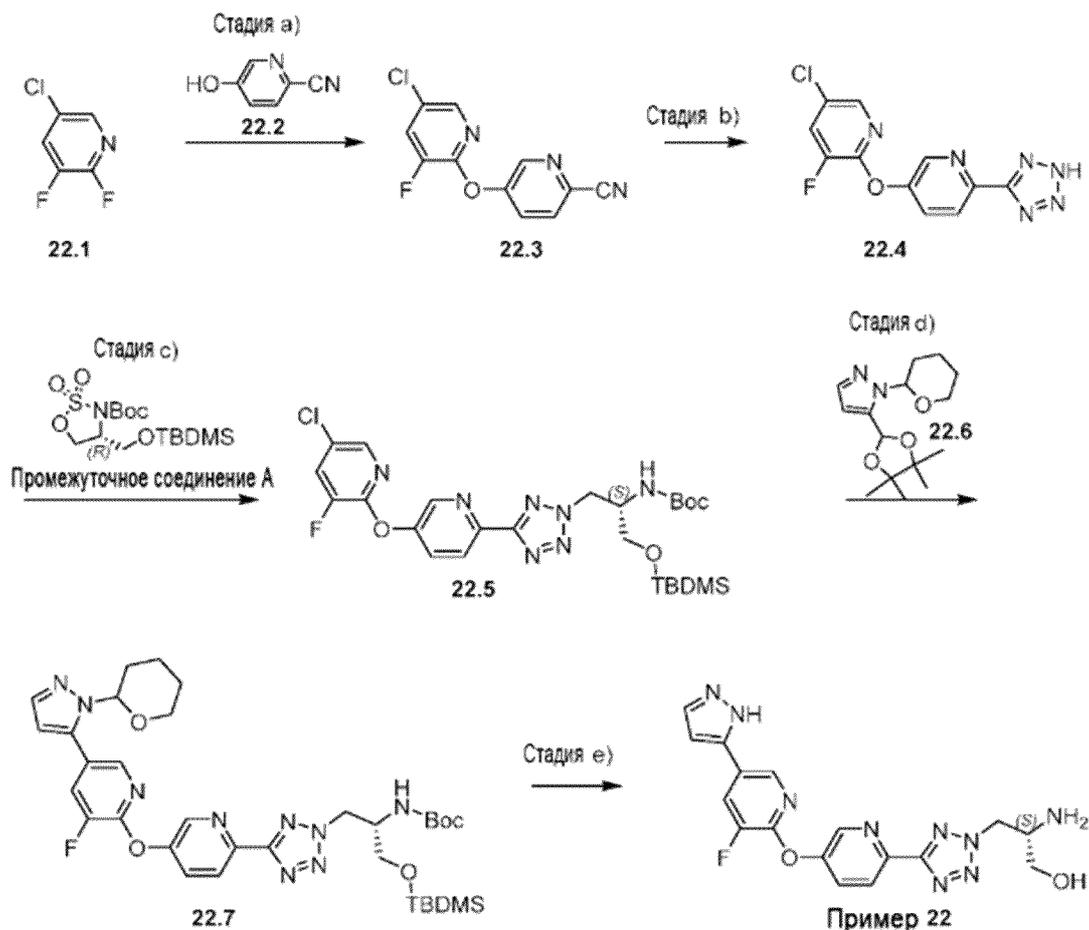
Стадия d) (S)-трет-бутил-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3-(5-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)карбамат (21.7). Смесь 21.6 (900 мг, 3,10 ммоль), промежуточного соединения А (1366 мг, 3,72 ммоль) и K₂CO₃ (1284 мг, 9,29 ммоль) в ДМФА (11 мл) перемешивали в атмосфере аргона в течение 70 ч при 25°C. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Добавляли соляной раствор и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат), получая соединение 21,7 (518 мг, 28%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,54 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,50 (1H, d), 8,26 (1H, dd), 8,06 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 6,83 (1H, d br), 6,77 (1H, d), 4,30 (1H, dd), 4,13 (1H, dd br), 3,93 (1H, d br), 3,46-3,62 (2H, m), 1,32 (9H, s), 0,85-0,89 (9H, m), 0,02-0,06 (6H, m). MS/ESI 578,3 [M+H]⁺.

Стадия e) трет-бутил-((2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3-(5-((3-фтор-5-(1-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)карбамат (21.8). Суспензию 21.7 (250 мг, 0,432 ммоль), 21.4 (241 мг, 0,865 ммоль), K₃PO₄ (275 мг, 1,297 ммоль) и PdCl₂(dtbpf) (145 мг, 0,222 ммоль) в смеси диоксана (2,5 мл) и воды (1 мл) перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин при 90°C. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат), получая соединение 21,8 (180 мг, 60%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,55 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,55 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,02-8,08 (1H, m), 8,00 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,61 (1H, s), 6,84 (1H, d br), 6,79 (1H, d), 6,59 (1H, d), 5,29 (1H, dd), 4,31 (1 H, dd), 4,14 (1H, dd br), 3,94 (2H, d br), 3,53-3,59 (3H, m), 2,28-2,44 (1H, m), 1,90-2,02 (1H, m), 1,77-1,88 (1H, m), 1,50-1,55 (3H, m), 1,33 (9H, s), 0,89 (9H, s), 0,05 (6 H, s). MS/ESI 694,5 [M+H]⁺.

Стадия f) (S)-2-амино-3-(3-(5-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (пример 21). 4M раствор HCl в диоксане (0,612 мл, 2,45 ммоль) добавляли к раствору 21.8 (170 мг, 0,245 ммоль) в ацетоне (2,5 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 16 ч при комнатной

температуре. Бесцветное твердое вещество отфильтровывали, промывали ацетоном и очищали с помощью СФХ и хроматографии на силикагеле (градиент: CH_2Cl_2 / MeOH), получая соединение примера 21 в виде бесцветного порошка (12 мг, 12%). Время удерживания СВЭЖХ 0,55 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=13,07$ (1H, s br), 8,52 (1H, d), 8,41 (1H, s), 8,25 (1H, d br), 7,98 (1H, d), 7,76-7,85 (2H, m), 7,74 (1H, dd), 6,81 (2H, dd), 4,71 (1H, t), 4,22 (1H, dd), 3,99 (1H, dd), 3,25-3,30 (2H, m), 3,08-3,16 (1H, m), 1,58 (2H, s br). MS/ESI 396,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 22 (S)-2-амино-3-(5-(5-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол



Стадия а) 5-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)пиколинонитрил (22.3). Смесь 22.1 (1245 мг, 8,33 ммоль), 22.2 (1000 мг, 8,33 ммоль) и K_2CO_3 (2301 мг, 16,65 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали в атмосфере аргона в течение 16 ч при 80°C . Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: CH_2Cl_2 / MeOH), получая 22.3 (1181 мг, 54%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,01 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=8,77$ (1H, d), 8,34 (1H, dd), 8,18 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,03 (1H, dd). MS/ESI 250,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия б) 2-((6-(2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)-5-хлор-3-фторпиридин (22.4). Раствор 22.3 (1120 мг, 4,49 ммоль), Bu_2SnO (112 мг, 0,449 ммоль) и TMSN_3 (1034 мг, 8,97 ммоль) в сухом толуоле (8 мл) нагревали в атмосфере аргона в герметично

закрытой пробирке при 90°C в течение 18 ч на нагревательном блоке. Добавляли дополнительное количество Bi_2SnO и TMSN_3 и нагревание продолжали в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. добавляли MeOH (2 мл) и смесь концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (градиент: циклогексан/этилацетат, затем $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), получая 29.4 в виде бесцветного порошка (960 мг, 73%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,85 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=8,79$ (1H, d), 8,28-8,35 (2H, m), 8,11 (1H, d), 8,02 (1H, dd), NH тетразола не наблюдали. MS/ESI 293,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

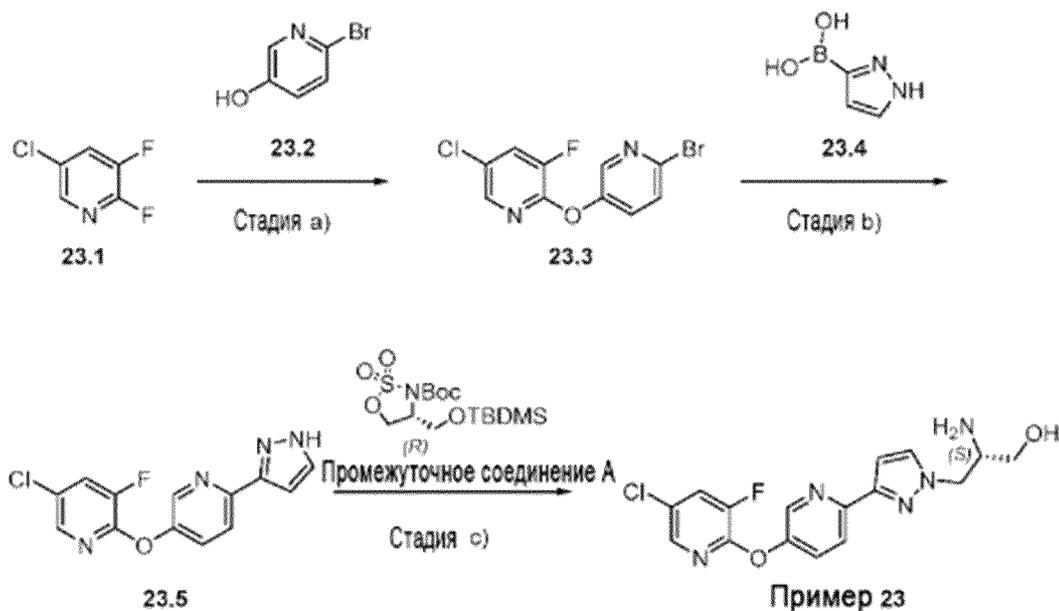
Стадия с) (S)-трет-бутил-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(5-(5-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-2-ил)карбамат (22.5). Смесь 22.4 (950 мг, 2,60 ммоль), промежуточного соединения А (1145 мг, 3,12 ммоль) и K_2CO_3 (1077 мг, 7,79 ммоль) в ДМФА (17 мл) перемешивали в атмосфере аргона в течение 1,5 ч при 25°C. Смесь разбавляли водой и экстрагировали смесью циклогексан/этилацетат. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат), получая соединение 22,5 (773 мг, 51%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,50 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=8,69$ (1H, d), 8,32-8,36 (2H, m), 8,11 (1H, d), 8,04 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 5,08-5,23 (1H, m), 4,61-4,75 (1H, m), 3,90-4,01 (1H, m), 3,62-3,68 (2H, m), 1,21 (9H, s), 0,84 (9H, s), 0,02-0,06 (6H, m). MS/ESI 580,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия d) трет-бутил-((2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(5-(5-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-2-ил)карбамат (22.7). Суспензию 22.5 (330 мг, 0,569 ммоль), 22.6 (264 мг, 0,948 ммоль), K_3PO_4 (302 мг, 1,423 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (30,9 мг, 0,047 ммоль) в смеси диоксана (3,5 мл) и воды (1,17 мл) перемешивали в атмосфере аргона в течение 1,25 ч при 90°C. Смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя CH_2Cl_2 . Органический слой сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат), получая соединение 22,7 (118 мг, 30%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,52 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=8,76$ (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,09 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,60-7,68 (m, 1H, m), 6,96 (1H, d br), 6,61 (1H, d), 5,30 (1H, dd), 4,91 (1H, dd), 4,70 (1H, dd br), 3,91-4,12 (2H, m), 3,53-3,70 (3H, m), 2,26-2,48 (1H, m), 1,92-2,01 (1H, m), 1,77-1,89 (1H, m), 1,50-1,68 (3H, m), 1,02-1,28 (9H, m), 0,88 (9H, s), 0,07 (6H, s). MS/ESI 696,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия e) (S)-2-амино-3-(5-(5-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол (пример 22). К раствору 22.7 (80 мг, 0,115 ммоль) в ацетоне (1 мл) добавляли 4M раствор HCl в диоксане (0,284 мл, 1,15 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали, остаток растворяли в воде и добавляли CH_2Cl_2 . pH доводили до 9 насыщенным раствором NaHCO_3 и водный слой экстрагировали, используя CH_2Cl_2 /изопропанол (3:1). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), получая соединение примера 22 (15 мг, 31%) в виде бесцветного твердого

вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,52 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=13,09$ (1H, s br), 8,72 (1H, s br), 8,45 (1H, s br), 8,28 (1H, d br), 8,23 (1H, d br), 7,94 (1H, d br) 7,85 (1H, s br), 6,84 (1H, s br), 4,86 (1H, s br), 4,71-4,83 (1H, m), 4,50-4,71 (1H, m), 3,39 (2H, m), 3,35 (1H, m), 1,70 (2H, s br). MS/ESI 398,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 23 (S)-2-амино-3-(3-(5-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол



Стадия а) 2-((6-бромпиридин-3-ил)окси)-5-хлор-3-фторпиридин (23.3). Карбонат калия (1,33 г, 9,63 ммоль) в атмосфере аргона вносили в раствор 23.1 (1,00 г, 6,42 ммоль) и 23,2 (1,11 г, 6,42 ммоль) в ДМА (5 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 18 ч при 80°C. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду (40 мл) и МТВЕ (20 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Затем водный слой дважды экстрагировали, используя МТВЕ. Объединенные органические фазы промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Выпариванием получали сырой продукт в виде желтого масла. Кристаллизацией из циклогексана (4 мл) получали соединение 23.3 в виде грязно-белого твердого вещества (1,57 г, 81%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,15 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=8,42$ (1H, s), 8,29 (1H, dd), 8,08 (1H, d), 7,76 (2H, s). MS/ESI: масса/заряд=303,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

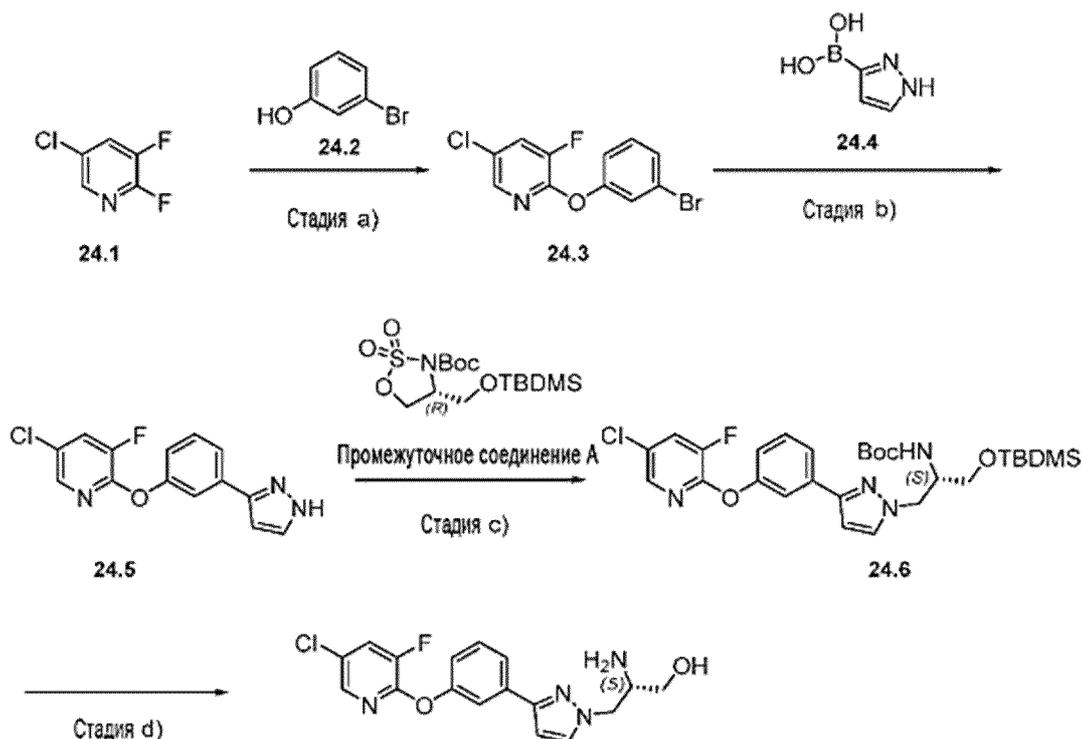
Стадия б) 2-((6-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)окси)-5-хлор-3-фторпиридин (23.5). К суспензии 23,3 (686 мг, 2,26 ммоль) и 23,4 (582 мг, 5,20 ммоль) в диоксане (22,6 мл) добавляли 2 М водный раствор Na_2CO_3 (2,26 мл, 4,52 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)-палладий(0) (313 мг, 0,271 ммоль). После продувки аргоном реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при 85°C в герметично закрытой пробирке. После охлаждения суспензию разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (75 мл). Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 1 М водным раствором Na_2CO_3 и наполовину разбавленным насыщенным соляным раствором. Сушкой над Na_2SO_4 и выпариванием получали желтое

масло. С помощью флэш-хроматографии (градиент: циклогексан/этилацетат) очищали до светло-желтого масла. Остаток кристаллизовали из смеси EtOH/Et₂O, получая чистое соединение 23.5 в виде белого твердого вещества (353 мг, 48%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,95 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,61 (br s), 8,57 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,08 (s), 8,07 (d), 7,86 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,89 (s, 1H). MS/ESI: масса/заряд=291,1 [M+H]⁺.

Стадия с) (S)-2-амино-3-(3-(5-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (23.6, пример 23). К раствору соединения 23.5 (117 мг, 0,40 ммоль) и промежуточного соединения А (177 мг, 0,482 ммоль) в ДМА (4,5 мл) вносили Cs₂CO₃ (392 мг, 1,204 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 1,5 ч при 0°C в атмосфере аргона и еще 2 ч при к.т. с последующим перемешиванием в течение ночи при 45°C. Реакционную смесь выливали в смесь этилацетата (50 мл) и воды (25 мл). Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали четыре раза соляным раствором и сушили над Na₂SO₄. Выпариванием растворителя получали желтое масло. Разделением с помощью флэш-хроматографии (градиент: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃) получали чистое соединение примера 23 в виде бесцветного масла (89 мг, 55%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,71 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,55 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,21 (3H, br s), 8,08 (1H, d), 8,05 (1H, dm), 7,90 (1H, d), 7,80 (1H, d), 6,87 (1H, d), 4,52-4,37 (2H, m), 3,68-3,55 (2H, m), 3,54-3,45 (1H, m). MS/ESI: масса/заряд=364,1 [M+H]⁺.

Вещество превращали в гидрохлорид путем обработки раствора в ацетоне (5 мл) 1,25 М раствором HCl в MeOH (0,6 мл) с последующим выпариванием и растиранием с Et₂O. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме при 80°C, получая продукт в виде бесцветного кристаллического твердого вещества (81,2 мг). Кроме того, можно выделить региоизомерный продукт - (S)-2-амино-3-(5-(5-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (23'). Перекристаллизацией из Et₂O получали бесцветное кристаллическое твердое вещество (17,2 мг, 12%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,67 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,63 (1H, d), 8,29 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 7,92-7,82 (2H, m), 7,54 (1H, d), 6,78 (1H, d), 4,62-4,51 (2H, m), 4,43 (1H, dd), 3,29-3,07 (3H, m), 1,50 (2H, br s). MS/ESI: масса/заряд=364,2 [M+H]⁺.

Пример 24 (S)-2-амино-3-(3-(3-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол



Стадия а) 2-(3-бромфенокси)-5-хлор-3-фторпиридин (24.3). В атмосфере аргона в раствор 24.1 (3,00 г, 19,26 ммоль) и 24.2 (3,33 г, 19,26 ммоль) в ДМА (10 мл) вносили карбонат калия (3,99 г, 28,9 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 18 ч при 80°C. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду (120 мл) и МТВЕ (60 мл). Водный слой дважды экстрагировали, используя МТВЕ. Объединенные органические фазы промывали 10%-ным K_2CO_3 , H_2O и соляным раствором. Органические фазы сушили над Na_2SO_4 . Выпариванием получали сырой продукт в виде желтого масла. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (циклогексан/ДХМ), получая соединение 24.3 в виде бесцветного масла (5,06 г, 87%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,31 мин (метод А). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ =8,25 (1H, dd), 8,09 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,47 (1H, d), 7,41 (1H, "t"), 7,25 (1H, dd). MS/ESI: масса/заряд=302,0 $[M+H]^+$.

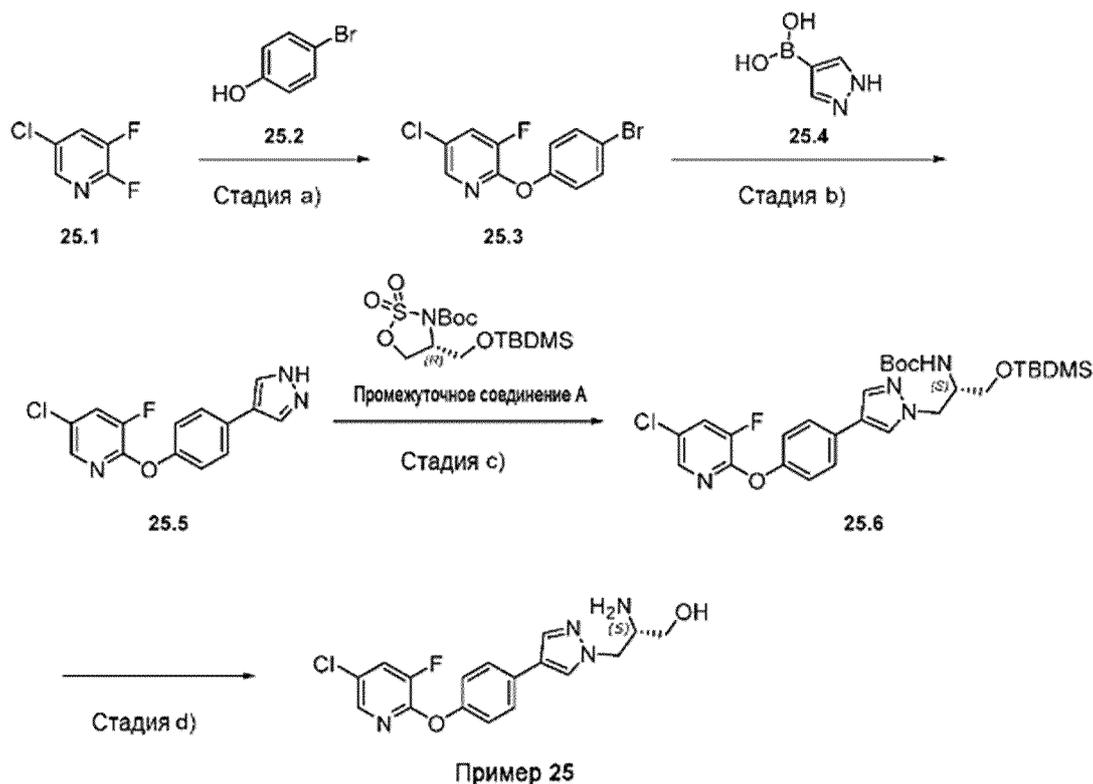
Стадия б) 2-(3-(1H-пиразол-3-ил)фенокси)-5-хлор-3-фторпиридин (24.5). В суспензию 24.3 (1,5 г, 4,96 ммоль) и 24.4 (1,11 г, 9,92 ммоль) в ДМА (15 мл) вносили $KHCO_3$ (0,993 г, 9,91 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)-палладий(0) (286 мг, 0,248 ммоль). После продувки аргоном реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при 93°C в герметично закрытой пробирке. После охлаждения суспензию разделяли между этилацетатом (60 мл) и водой (60 мл). Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 1 М водным раствором Na_2CO_3 и наполовину разбавленным насыщенным соляным раствором. Сушкой над Na_2SO_4 и выпариванием получали желтое масло. С помощью флэш-хроматографии (градиент: циклогексан/этилацетат) получали чистое соединение 24.5 в виде бесцветного масла (547 мг, 38%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,04 мин (метод А). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ

12,96 (1H, br s), 8,24 (1H, s), 8,23 (1H, dd), 8,07 (1H, d), 7,95 (1H, br s), 7,51 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,40 (1H, "t"), 7,00 (dd, 1H). MS/ESI: масса/заряд=290,1 [M+H]⁺.

Стадия с) трет-бутил-(S)-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3-(3-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)карбамат (24.6). В раствор соединения 24.5 (523 мг, 1,805 ммоль) и промежуточного соединения А (796 мг, 2,166 ммоль) в ДМА (12 мл) вносили Cs₂CO₃ (1,765 г, 5,42 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 4 ч при к.т. Реакционную смесь выливали в смесь этилацетата (60 мл) и воды (30 мл). Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали четыре раза соляным раствором и сушили над Na₂SO₄. Выпариванием растворителя получали желтое масло. Разделением с помощью флэш-хроматографии (градиент: CH₂Cl₂ /EtOAc), получая чистое соединение 24.6 (917 мг, 88%) в виде бесцветного масла. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,63 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,23 (1H, dd), 8,07 (1H, d), 7,68 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,58 (1H, br s), 7,46 (1H, "t"), 7,12 (1H, dd), 6,78 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,26 (1H, dd), 4,16-4,05 (1H, m), 3,94-3,82 (1H, m), 3,61-3,45 (2H, m), 1,32 (9H, s), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H). MS/ESI: масса/заряд=577,3 [M+H]⁺.

Стадия d) (S)-2-амино-3-(3-(3-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (пример 24). Соединение 24.6 (917 мг, 1,589 ммоль) растворяли в ацетоне (10 мл) и добавляли 4M HCl в диоксане (3,97 мл, 15,89 ммоль). Сразу же можно было наблюдать выделение газа, и в течение 15 мин образовалась густая суспензия. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали до получения липкого остатка. Соединение очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент: CH₂Cl₂/MeOH-32% водн. NH₃), получая соединение примера 24 в виде бесцветного масла, которое кристаллизуется при выстаивании (531 мг, 92%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,76 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,23 (1H, dd), 8,06 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,59 (1H, "t"), 7,45 (1H, "t"), 7,11 (1H, dd), 6,73 (1H, d), 4,67 (1H, t), 4,17 (1H, dd), 3,94 (1H, dd), 3,31-3,21 (2H, m), 3,14-3,02 (1H, m), 1,48 (2H, br s). MS/ESI: масса/заряд=363,1 [M+H]⁺.

Пример 25 S)-2-амино-3-(4-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол



Стадия а) 2-(4-бромфенокси)-5-хлор-3-фторпиридин (25.3). В атмосфере аргона в раствор 25.1 (3,00 г, 19,26 ммоль) и 25.2 (3,33 г, 19,26 ммоль) в ДМА (10 мл) вносили карбонат калия (3,99 г, 28,9 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 18 ч при 80°C. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду (120 мл) и МТВЕ (60 мл). Водный слой дважды экстрагировали, используя МТВЕ. Объединенные органические фазы промывали, используя 10% K_2CO_3 , H_2O и соляной раствор. Органические фазы сушили над Na_2SO_4 . Выпариванием получали сырой продукт в виде желтого масла. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (циклогексан/ДХМ), получая соединение 25.3 в виде бесцветного масла (5,16 г, 89%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,31 мин (метод А). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ =8,24 (1H, dd), 8,07 (1H, d), 7,62 (2H, "d"), 7,21 (2H, "d"). MS/ESI: масса/заряд=301,9 $[M+H]^+$.

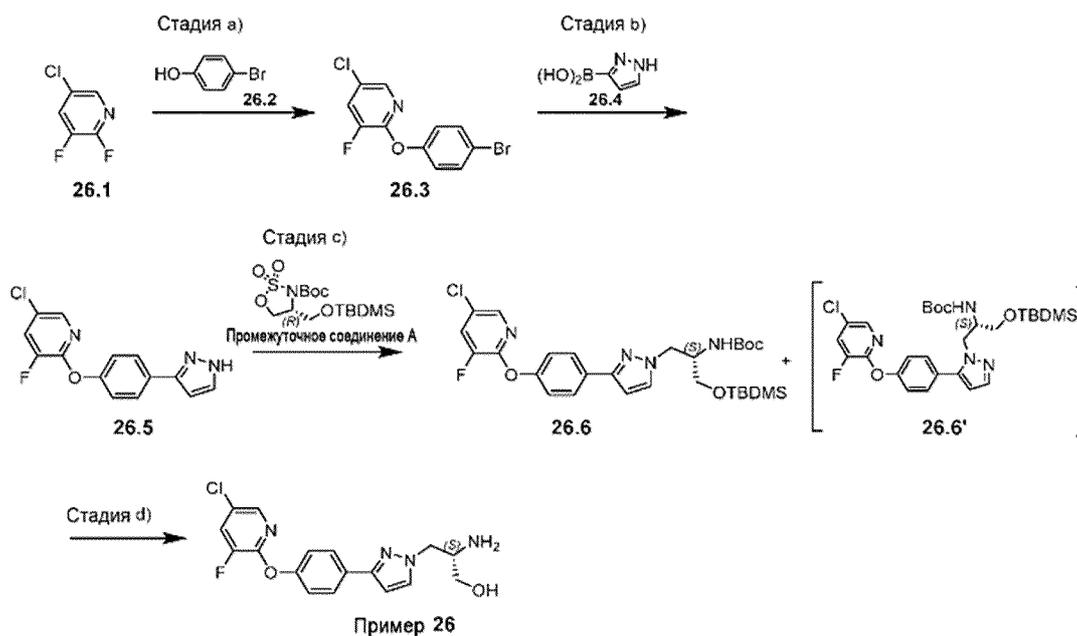
Стадия б) 2-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенокси)-5-хлор-3-фторпиридин (25.5). В суспензию 25.3 (1,5 г, 4,96 ммоль) и 25.4 (1,11 г, 9,92 ммоль) в ДМА (15 мл) вносили $KHCO_3$ (0,993 г, 9,91 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)-палладий(0) (286 мг, 0,248 ммоль). После продувки аргоном реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при 90°C в герметично закупоренной пробирке. После охлаждения суспензию разделяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 1 М водным раствором Na_2CO_3 и наполовину разбавленным насыщенным соляным раствором. Сушкой над Na_2SO_4 и выпариванием получали желтое масло. С помощью флэш-хроматографии (градиент: циклогексан/этилацетат) получали липкое масло. Остаток кристаллизовали смесью циклогексан/ Et_2O 2:1, получая чистое соединение 25.5 в виде белого твердого

вещества (472 мг, 27%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,99 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 12,93 (1H, br s), 8,21 (1H, dd), 8,18 (1H, br s), 8,06 (1H, d), 7,92 (1H, br s), 7,65 (2H, "d"), 7,19 (2H, "d"). MS/ESI: масса/заряд=290,1 [M+H] $^+$.

Стадия с) трет-бутил-(S)-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)карбамат (25.6). В раствор соединения 25.5 (196 мг, 0,676 ммоль) и промежуточного соединения А (323 мг, 0,878 ммоль) в ДМА (5,5 мл) вносили Cs_2CO_3 (660 мг, 2,027 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 28 ч при к.т. Реакционную смесь выливали в смесь этилацетата (60 мл) и воды (30 мл). Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали четыре раза соляным раствором и сушили над Na_2SO_4 . Выпариванием растворителя получали желтое масло. Разделением с помощью флэш-хроматографии (градиент: CH_2Cl_2 /EtOAc) получали чистое соединение 25.6 в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось при выстаивании (399 мг, 86%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,60 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 8,22 (1H, dd), 8,09-8,01 (2H, m), 7,89 (1H, s), 7,59 (2H, "d"), 7,20 (2H, "d"), 6,78 (1H, br d), 4,25 (1H, dd), 4,15-4,06 (1H, m), 3,98-3,86 (1H, m), 3,60-3,46 (2H, m), 1,33 (9H, s), 0,89 (9H, s), 0,05 (6H, s). MS/ESI: масса/заряд=577,4 [M+H] $^+$.

Стадия d) (S)-2-амино-3-(4-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (пример 25). Соединение 25.6 (388 мг, 0,672 ммоль) растворяли в ацетоне (5 мл) и добавляли 4M HCl в диоксане (1,68 мл, 6,72 ммоль). Сразу же можно было наблюдать выделение газа, и в течение 15 мин образовалась густая суспензия. Смесь перемешивали при 40°C в течение 2,5 ч. Затем добавляли дополнительное количество 4 M HCl в диоксане (0,84 мл, 3,36 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 4 ч при 40°C. Прозрачный раствор выпаривали с получением липкого остатка. Соединение очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент: CH_2Cl_2 /MeOH-32% водн. NH_3), получая твердое вещество. Растиранием с изопропанолом и после вакуумной сушки при 60°C получали соединение примера 25 в виде белого твердого вещества (157 мг, 64%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,76 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 8,21 (1H, dd), 8,14 (1H, s), 8,06 (1H, d), 7,88 (1H, s), 7,62 (2H, "d"), 7,19 (2H, "d"), 4,68 (1H, t), 4,17 (1H, dd), 3,94 (1H, dd), 3,33-3,21 (2H, m), 3,15-3,03 (1H, m), 1,49 (2H, br s). MS/ESI: масса/заряд=363,1 [M+H] $^+$.

Пример 26 (S)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол



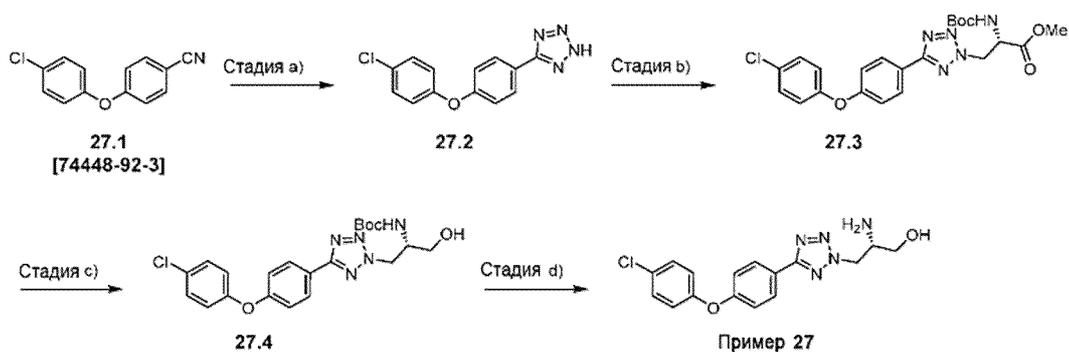
Стадия а) 2-(4-бромфенокси)-5-хлор-3-фторпиридин (26.3). Карбонат калия (1,33 г, 9,63 ммоль) в атмосфере аргона вносили в раствор 26.1 (1,00 г, 6,42 ммоль) и 26.2 (1,11 г, 6,42 ммоль) в ДМА (5 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 18 ч при 80°C. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду (40 мл) и МТВЕ (20 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Затем водный слой дважды экстрагировали, используя МТВЕ. Объединенные органические фазы промывали 10%-ным водн. K_2CO_3 , наполовину разбавленным насыщенным соляным раствором и сушили над Na_2SO_4 . Выпариванием получали сырой продукт в виде бесцветного масла. С помощью флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: циклогексан/ CH_2Cl_2) получали соединение 26.3 в виде бесцветного твердого вещества (1,75 г, 90%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,31 мин (метод А). ТСХ: $R_f=0,25$ (CH_2Cl_2 /циклогексан 1:4), 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): $\delta=8,24$ (1H, dd), 8,06 (1H, s), 7,62 (2H, d), 7,21 (2H, d). MS/ESI: масса/заряд=302,0 $[M+H]^+$.

Стадия б) 2-(4-(1H-пиразол-3-ил)фенокси)-5-хлор-3-фторпиридин (26.5). К суспензии 26.3 (1,00 г, 3,31 ммоль) и 26.4 (1,11 г, 9,92 ммоль) в диоксане (14 мл) добавляли 2 М водный раствор Na_2CO_3 (1,65 мл, 3,30 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,31 г, 0,2 ммоль). После продувки аргоном реакционную смесь перемешивали в течение 40 ч при 75°C в герметично закупоренной пробирке. После охлаждения суспензию разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (75 мл). Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 1 М водным раствором Na_2CO_3 и наполовину разбавленным насыщенным соляным раствором. Сушкой над Na_2SO_4 и выпариванием получали желтое масло. С помощью флэш-хроматографии (градиент: циклогексан/этилацетат) получали чистое соединение 26.5 в виде бесцветного масла (0,27 г, 28%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,01 мин (метод А). ТСХ: $R_f=0,35$ (этилацетат/циклогексан 1:1), 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): $\delta=8,24$ (1H, dd), 8,08 (1H, d), 7,86 (2H, d), 7,79 (1H, d), 7,22 (2H, d), 6,72 (1H, d). MS/ESI: масса/заряд=290,1 $[M+H]^+$.

Стадия с) трет-Бутил-(S)-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)карбамат (26.6). К раствору соединения 26.5 (261 мг, 0,90 ммоль) и промежуточного соединения А (398 мг, 1,08 ммоль) в ДМА (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (880 мг, 2,70 ммоль). Бесцветную суспензию перемешивали в течение 2,5 ч при 25°C в атмосфере аргона, а затем выливали в смесь этилацетата (75 мл) и воды (30 мл). Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали четыре раза соляным раствором и сушили над Na_2SO_4 . После выпаривания растворителя получали бесцветное масло, содержащее два возможных продукта региоизомерного алкилирования в соотношении 14:1 (СВЭЖХ, УФ 215 нм). Разделением с помощью флэш-хроматографии (градиент: CH_2Cl_2 /этилацетат) получали желаемый региоизомер 26.6 в виде бесцветного масла (370 мг, 71%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 7,63 мин (метод В). ТСХ: $R_f=0,64$ (этилацетат/ CH_2Cl_2 1:1), ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=8,23$ (1H, dd), 8,08 (1H, d), 7,82 (2H, d), 7,68 (1H, d), 7,22 (2H, d), 6,80 (1H, br d), 6,69 (1H, d), 4,39 (1H, dd), 4,11 (1H, dd), 3,94 (1H, m), 3,55 (2H, m), 1,38 (9H, s), 0,89 (9H, s), 0,02 (3H, s), 0,02 (3H, s). MS/ESI: масса/заряд=577,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Нежелательный региоизомер пиразола 26,6' был также получен в виде бесцветного масла (42 мг, 8%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 7,53 мин (метод В). ТСХ: $R_f=0,27$ (этилацетат/ CH_2Cl_2 1:1), ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=8,26$ (1H, dd), 8,09 (1H, d), 7,54 (2H, d), 7,53 (1H, d), 7,30 (2H, d), 6,57 (1H, br d), 6,49 (1H, d), 4,29 (1H, dd), 4,10 (1H, dd), 3,94 (1H, m), 3,40 (2H, m), 1,33 (9H, s), 0,79 (9H, s), -0,04 (3H, s), -0,05 (3H, s). MS/ESI: масса/заряд=577,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия d) (S)-2-Амино-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (пример 26). Соединение 26.6 (362 мг, 0,627 ммоль) растворяли в 4 М HCl в диоксане (1,5 мл). Сразу же можно было наблюдать газовыделение, и в течение 15 мин образовалась густая суспензия. Добавляли ацетон (4,5 мл) и перемешивание при 25°C продолжали еще 1,5 ч. Реакционную смесь упаривали, получая липкий остаток. С помощью флэш-хроматографии (градиент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -32% водн. NH_3) и перекристаллизации из смеси этиловый эфир/н-пентан получали соединение примера 26 в виде бесцветного порошка (166 мг, 73%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,76 мин (метод А). ТСХ: $R_f=0,19$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/25\%$ водн. NH_3 90:9:1), ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=8,23$ (1H, dd), 8,07 (1H, d), 7,84 (2H, d), 7,76 (1H, d), 7,22 (2H, d), 6,69 (1H, d), 4,68 (1H, t, OH), 4,19 (1H, dd), 3,96 (1H, dd), 3,32-3,25 (3H, m), 3,11 (1H, m), 1,51 (2H, br s, NH_2). MS/ESI: масса/заряд=363,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 27 (S)-2-Амино-3-(5-(4-(4-хлорфеноксифенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол



Стадия а) 5-(4-(4-Хлорфенокси)фенил)-2*H*-тетразол (26.3). К раствору нитрила 27.1 (1,43 г, 6,23 ммоль) в сухом толуоле (9 мл) добавляли дибутилстаннанон (155 мг, 0,623 ммоль) и азидотриметилсилан (1,7 мл, 12,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали в закрытом сосуде при 100°C в течение 17 часов. После охлаждения до комнатной температуры все летучие вещества удаляли под вакуумом, сырой продукт растирали с MeOH (6 мл) и снова концентрировали. Материал суспендировали в MeCN (6 мл) и отфильтровывали. Твердые вещества промывали, используя MeCN (2×3 мл), и сушили под вакуумом, получая тетразол 27.2 в виде бесцветного порошка (1,49 г, 86%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,99 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=16,82 (s, br, 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,27-7,12 (m, 4H). MS/ESI: масса/заряд=273,0 [M+H]⁺.

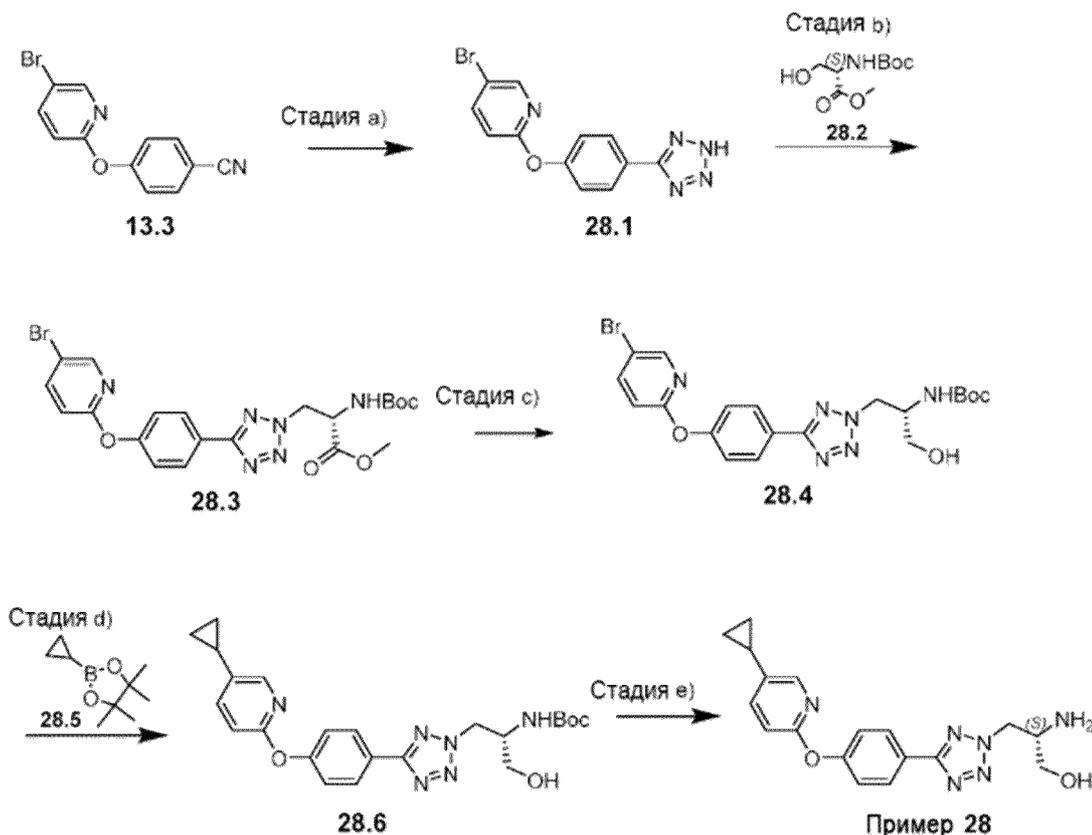
Стадия б) Метил-(*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил)пропаноат (27.3). К раствору 27.2 (1,2 г, 4,40 ммоль) и PPh₃ (2,89 г, 11,0 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат (2,53 г, 11,00 ммоль) и Boc-Ser-OMe (2,41 г, 11,0 ммоль) в ТГФ (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 19 ч все летучие вещества удаляли под вакуумом, а сырой продукт адсорбировали на isoluteTM. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии (80 г SiO₂, от гептана до EtOAc), получали бесцветное твердое вещество (4,1 г), содержащее указанное в заголовке соединение 27.3 и значительные количества BocNH-NHBoc. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,34 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=8,15-8,07 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 2H), 5,14 (qd, 2H), 4,90 (dt, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). MS/ESI: масса/заряд=474,0 [M+H]⁺.

Стадия с) *трет*-Бутил-(*S*)-((1-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2*H*-тетразол-2-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (27.4). Раствор 27.3 (414 мг, 0,874 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали 2 н. LiBH₄ в ТГФ (1,75 мл, 3,5 ммоль) при 0°C. Через 30 мин реакционную смесь адсорбировали на isoluteTM и сушили под вакуумом. С помощью колоночной флэш-хроматографии (43 г диоксида кремния RP18, 0,1% ТФУК в воде:MeCN от 19:1 до 0:1) получали спирт 27.4 (173 мг, 44%) в виде бесцветного твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,22 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=8,09-8,02 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,23-7,11 (m, 4H), 6,88 (d, 1H, -NH), 5,03 (t, 1H, -OH), 4,89

(dd, 1H), 4,61 (dd, 1H), 3,99 (s, br, 1H), 3,48 (d, br, 2H), 1,25 (s, 9H). MS (ESI+): масса/заряд=446,1 [M+H]⁺.

Стадия d) (S)-2-Амино-3-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол (пример 27). Раствор 27.4 (88 мг, 0,197 ммоль) в ДХМ (4 мл) обрабатывали, используя ТФУК (2 мл), и выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и адсорбировали на isoluteTM. С помощью колоночной флэш-хроматографии (43 г диоксида кремния RP18, 0,1% ТФУК в воде:MeCN от 19:1 до 0:1) с последующей лиофилизацией из водного раствора, содержащего HCl получали гидрохлорид примера 27 (71 мг, 92%) в виде бесцветного порошка. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,81 мин (метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=8,24 (s, br, 3H, -NH₃), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,25-7,12 (m, 4H), 5,56 (t, 1H, -OH), 5,04 (dd, 1H), 4,96 (dd, 1H), 3,81 (dq, 1H), 3,72 (dt, 1H), 3,63 (dt, 1H). MS (ESI+): масса/заряд=346,0 [M+H]⁺.

Пример 28 (S)-2-амино-3-(5-(4-((5-циклопропилпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол



Стадия а) 2-(4-(2H-тетразол-5-ил)фенокси)-5-бромпиридин (28.1). 2 флакона, каждый из которых содержал раствор 13.3 (2,95 г, 10,72 ммоль), Вu₂SnO (0,267 г, 1,073 ммоль) и TMSN₃ (2,47 л, 21,45 ммоль) в безводном толуоле (10,5 мл), герметично закупоривали в атмосфере аргона и смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч на нагревательном блоке. Гетерогенные смеси объединяли, обрабатывали, используя MeOH, и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток кристаллизовали из

MeOH, получая 28.1 в виде бесцветного твердого вещества (2,60 г, 42%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,86 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO- d_6): $\delta=16,5$ (1H, s, br), 8,32 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 8,04-8,09 (2H, m), 7,35-7,40 (2H, m), 7,14 (1H, d). MS/ESI 318,1 [M+H] $^+$.

Стадия b) (S)-метил-3-(5-(4-((5-бромпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат (28.3). Раствор 28.1 (2,60 г, 8,17 ммоль), трифенилфосфина (3,22 г, 12,26 ммоль), DIAD (2,82 г, 12,26 ммоль) и 28.2 (2,69 г, 12,26 ммоль) в ТГФ (60 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C. Добавляли Isolute и смесь сушили в вакууме. С помощью хроматографии на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат) получали 28.3 (5,65 г), содержащий примерно 10% оксида трифенилфосфина, в виде бесцветного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии. Небольшую часть его дополнительно очищали с помощью СФХ, чтобы получить аналитический образец. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,25 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO- d_6): $\delta=8,33$ (1H, d), 8,12 (1H, dd), 8,08 (2H, d), 7,49 (1H, d), 7,34 (2H, d), 5,11 (1H, dd), 5,01 (1H, dd), 4,71 (1H, m), 3,70 (3H, s), 1,32 (9H, s). MS/ESI 519,1 [M+H] $^+$.

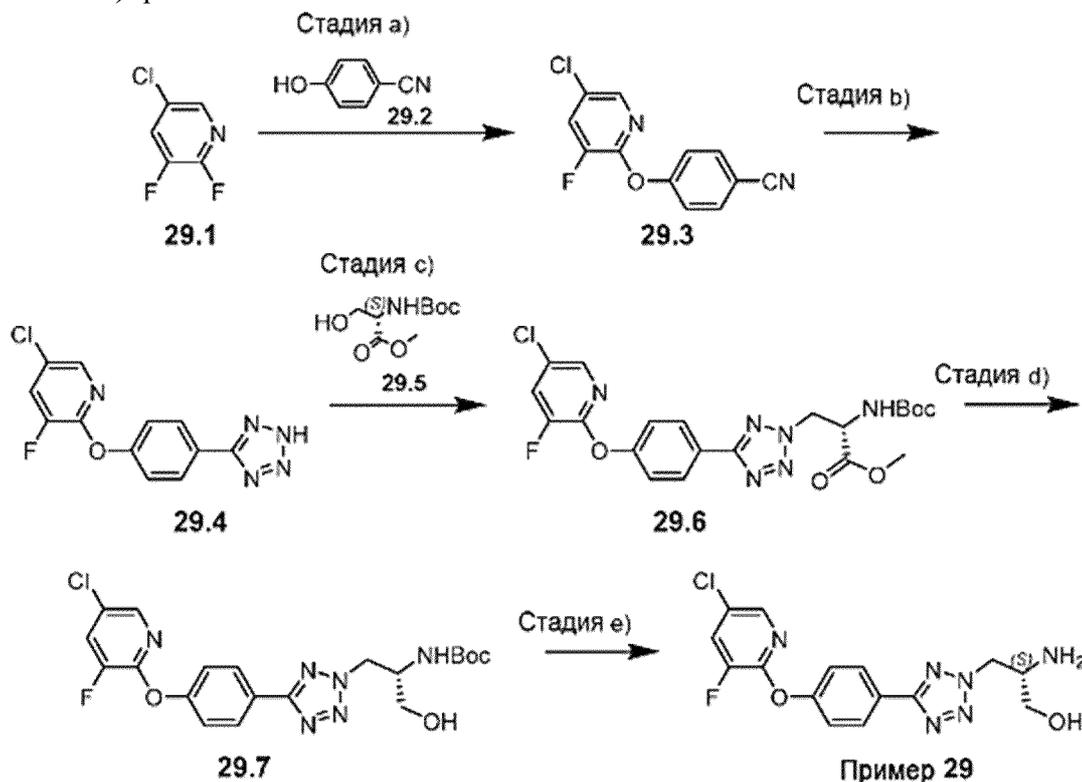
Стадия c) (S)-трет-бутил(1-гидрокси-3-(5-(4-гидроксифенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-2-ил)карбамат (28.4). К раствору 28.3 (2,67 г, 5,14 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли LiBH_4 при 0°C (2 н. раствор в ТГФ, 10,28 мл, 20,56 ммоль) и смесь перемешивали в течение 45 мин при 0°C. Смесь нейтрализовали, используя HCl (1 н. водный раствор), добавляли CH_2Cl_2 , органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли. С помощью хроматографии на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат) получали соединение 28.4 в виде бесцветного твердого вещества (553 мг, 21%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,11 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO- d_6): $\delta=8,33$ (1H, d), 8,12 (1H, dd), 8,08 (2H, d), 7,34 (2H, d), 7,24 (1H, d), 6,88 (1H, d), 5,03 (1H, t, br), 4,91 (1H, dd), 4,63 (1H, dd), 4,02 (1H, m), 3,48 (2H, m), 1,27 (9H, s). MS/ESI 491,2 [M+H] $^+$.

Стадия d) (S)-трет-бутил-(1-(5-(4-((5-циклопропилпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (28.6). Суспензию 28.4 (400 мг, 0,814 ммоль), 28.5 (164 мг, 0,977 ммоль), K_3PO_4 (518 мг, 2,442 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (53,1 мг, 0,081 ммоль) в смеси диоксана (7,5 мл) и воды (3,75 мл) перемешивали в атмосфере аргона в течение 2 ч при 85°C. Смесь концентрировали и остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат), получая соединение 28.6 (80 мг, 21%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,11 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO- d_6): $\delta=8,05$ (3H, m), 7,57 (1H, dd), 7,25 (2H, d), 7,02 (1H, d), 6,88 (1H, d), 5,02 (1H, t, br), 4,90 (1H, dd), 4,62 (1H, dd), 4,02 (1H, m), 3,47 (2H, m), 1,95 (1H, m), 1,25 (9H, s), 0,96 (2H, m), 0,71 (2H, m). MS/ESI 453,4 [M+H] $^+$.

Стадия e) (S)-2-амино-3-(5-(4-((5-циклопропилпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол (пример 28). К раствору 28.6 (77 мг, 0,170 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,7 мл) добавляли HCl (4 н. раствор в диоксане, 0,638 мл, 2,55 ммоль) и смесь перемешивали в

течение 1,5 ч при 25°C. Путем фильтрования получали гидрохлорид примера 28 в виде бесцветного твердого вещества (60 мг, 89%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,72 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=8,42$ (3H, s br), 8,12 (2H, d), 8,04 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 7,28 (2H, d), 7,02 (1H, d), 5,56 (1H, s, br), 5,08-4,94 (2H, m), 3,81 (1H, m), 3,72 (1H, dd), 3,65 (1H, dd), 1,95 (1H, m), 0,96 (2H, m), 0,71 (2H, m). MS/ESI 353,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 29 (S)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2Н-тетразол-2-ил)пропан-1-ол



Стадия а) 4-((5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)бензонитрил (29.3). Суспензию 29.1 (23,6 г, 158 ммоль), 29.2 (17,9 г, 150 ммоль) и K_2CO_3 (24,9 г, 180 ммоль) в ДМФА (40 мл) нагревали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между гептаном-этилацетатом (2:1, 500 мл) и водой (250 мл). Органический слой промывали, используя Na_2CO_3 и соляной раствор, сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали, получая сырой продукт, который перекристаллизовывали из смеси гексан/этилацетат. Получали чистый продукт 29.3 в виде бесцветного твердого вещества (20,5 г, 53%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,10 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=8,30$ (1H, dd), 8,13 (1H, dd), 7,93 (2H, d), 7,43 (2H, d). MS/ESI 249,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия б) 2-(4-(2Н-тетразол-5-ил)фенокси)-5-хлор-3-фторпиридин (29.4). 9 флаконов, каждый из которых содержал раствор 29.3 (2,24 г, 9,00 ммоль), Bu_2SnO (0,224 г, 0,900 ммоль) и TMSN_3 (2,39 мл, 18,0 ммоль) в сухом толуоле (9 мл), герметично укупоривали в атмосфере аргона и смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч на нагревательном блоке. Гетерогенные смеси концентрировали, объединенные неочищенные фракции обрабатывали, используя MeOH (100 мл), и еще раз

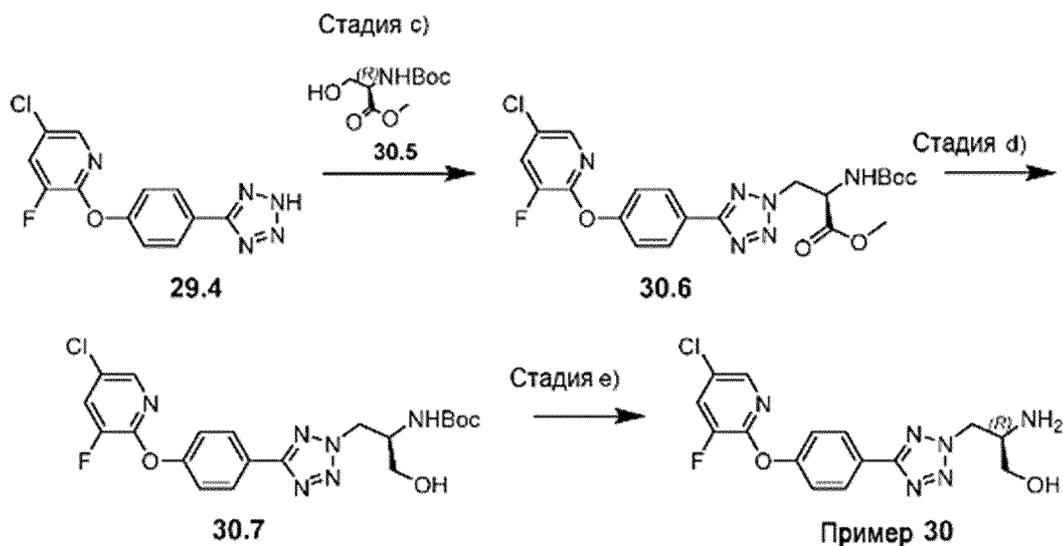
концентрировали при пониженном давлении, получая бледно-коричнево-оранжевое твердое вещество. Твердый остаток суспендировали в MeOH (100 мл), перемешивали в течение 20 мин и отфильтровывали. Твердое вещество промывали гептаном и сушили, получая соединение 29.4 в виде бесцветного порошка (18,5 г, 77%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,89 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO- d_6): $\delta=16,8$ (1H, s, br), 8,28 (1H, dd), 8,08-8,13 (3H, m), 7,43 (2H, d). MS/ESI 292,1 [M+H] $^+$.

Стадия с) (S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропаноат (29.6). К раствору 29.4 (13,1 г, 45,0 ммоль) в ТГФ (150 мл) при 0°C добавляли PPh $_3$ (29,5 г, 112,5 ммоль), DIAD (25,9 г, 112,5 ммоль) и 29.5 (24,6 г, 112,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 25°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соляным раствором, сушили над Na $_2$ SO $_4$, отфильтровывали и выпаривали. С помощью хроматографии на диоксиде кремния (15% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение 29.6 в виде бесцветного твердого вещества (13,7 г, 62%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,26 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO- d_6): $\delta=8,28$ (1H, dd), 8,10 (3H, m), 7,49 (1H, d), 7,41 (2H, d), 5,13 (1H, dd), 5,01 (1H, dd), 4,72 (1H, m), 3,70 (3H, s), 1,31 (9H, s). MS/ESI 493,3 [M+H] $^+$.

Стадия d) (S)-трет-бутил-(1-(5-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (29.7). К раствору 29.6 (724 мг, 1,47 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли LiBH $_4$ при 0°C (2 н. раствор в ТГФ, 2,94 мл, 5,88 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Смесь нейтрализовали, используя HCl (1 н. водный раствор), добавляли CH $_2$ Cl $_2$, органический слой отделяли, сушили над Na $_2$ SO $_4$ и растворитель удаляли. С помощью хроматографии на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат) получали соединение 29.7 в виде бесцветного масла (555 мг, 72%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,13 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO- d_6): $\delta=8,28$ (1H, dd), 8,10 (3H, m), 7,40 (2H, d), 6,88 (1H, d), 5,03 (1H, t, br), 4,91 (1H, dd), 4,63 (1H, dd), 4,01 (1H, m), 3,48 (2H, m), 1,25 (9H, s). MS/ESI 465,3 [M+H] $^+$.

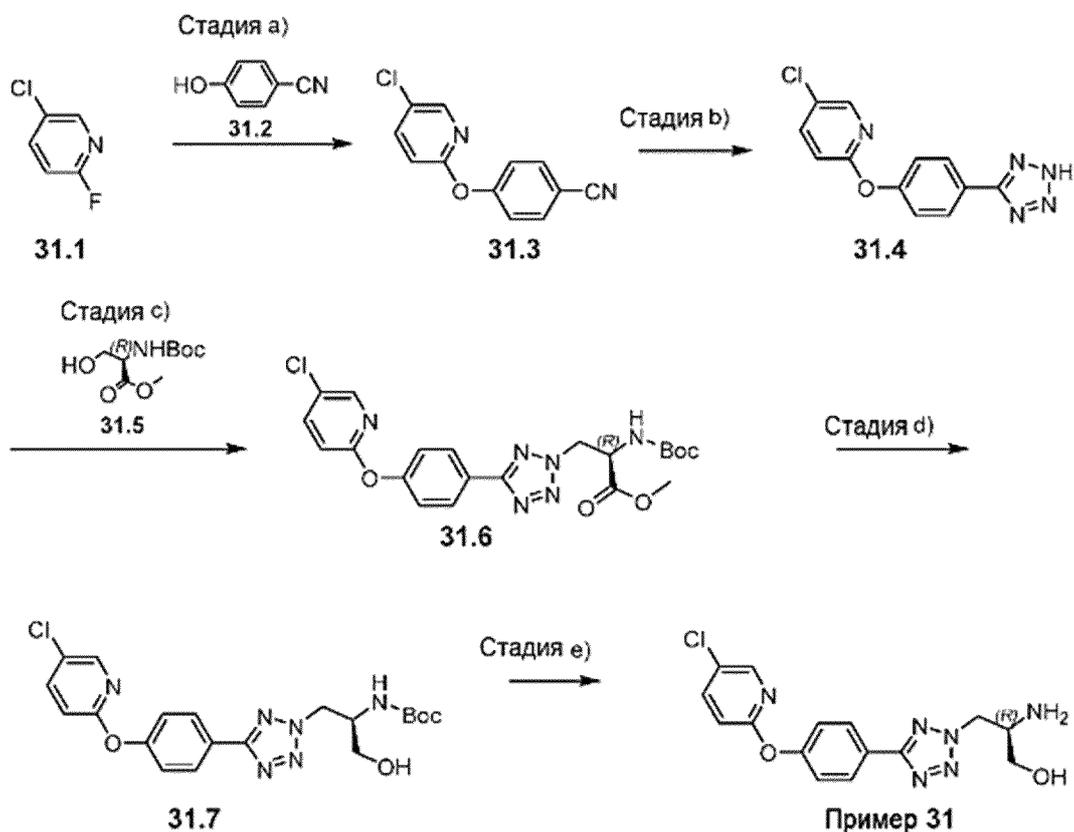
Стадия e) (S)-2-Амино-3-(5-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол (пример 29). К раствору 29.7 (172 мг, 0,37 ммоль) в CH $_2$ Cl $_2$ (3 мл) добавляли HCl (4 н. раствор в диоксане, 1,4 мл, 5,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Фильтрованием получали гидрохлорид соединения примера 29 в виде бесцветного твердого вещества (93 мг, 62%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,74 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO- d_6): $\delta=8,42$ (3H, s, br), 8,29 (1H, dd), 8,15 (2H, d), 8,11 (1H, d), 7,42 (2H, d), 5,56 (1H, s, br), 5,08-4,94 (2H, m), 3,81 (1H, m), 3,77-3,60 (2H, m). MS/ESI 365,2 [M+H] $^+$.

Пример 30 (R)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол



Гидрохлорид (R)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола (пример 30) получали, следуя процедурам, аналогичным процедурам синтеза соединения примера 29, заменяя 29.5 на его R-энантиомер 30.5. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,74 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=8,37$ (3H, s, br), 8,29 (1H, dd), 8,15 (2H, m), 8,11 (1H, d), 7,42 (2H, m), 5,57 (1H, t), 5,08-4,94 (2H, m), 3,82 (1H, m), 3,77-3,62 (2H, m). MS/ESI 365,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 31 (R)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол



Стадия а) 4-((5-Хлорпиридин-2-ил)окси)бензонитрил (31.3). Соединение 31.1 (19,7 г, 150 ммоль) по каплям при комнатной температуре добавляли к суспензии 31.2 (16,99 г, 143 ммоль) и измельченного K_2CO_3 (23,66 г, 171 ммоль) в ДМФ (объем: 30 мл). Реакционная смесь оставалась суспензией, изменения температуры не наблюдали. Смесь нагревали до $140^\circ C$ в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до примерно $80^\circ C$, что привело к образованию очень густой желтой суспензии. Добавляли этилацетат (100 мл) и воду (100 мл), получая два прозрачных слоя. Охлаждение до комнатной температуры инициировало кристаллизацию продукта в верхнем органическом слое. Бесцветные тонкие иглы собирали фильтрованием, промывали, используя MeOH (3×30 мл), и сушили в токе воздуха, получая 31.3 (17,5 г, выход 52%). Фильтрат разбавляли дополнительным количеством воды (200 мл) и этилацетатом/гептаном (1:2) (300 мл). Фазы разделяли и органический слой промывали водой (2 x 100 мл), $NaHCO_3$ (100 мл) и соляным раствором (100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая бесцветное твердое вещество, которое суспендировали в MeOH (примерно 50 мл). Вторую партию 31.3 собирали фильтрованием, промывали, используя MeOH (2×30 мл), и сушили в токе воздуха, получая (11,4 г, выход 34%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,06 мин (метод А). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): $\delta=8,27$ (1H, d), 8,04 (1H, dd), 7,91 (2H, m), 7,36 (2H, m), 7,24, (1H, d). MS/ESI 230,9 $[M+H]^+$.

Стадия б) 2-(4-(2H-тетразол-5-ил)фенокси)-5-хлорпиридин (31.4). Пять растворов 31.3 (1,442 г, 6,25 ммоль), Bu_2SnO (0,156 г, 0,625 ммоль) и $TMSN_3$ (1,659 мл, 12,50 ммоль) в сухом толуоле (9 мл) готовили в атмосфере аргона. Флаконы герметично закупоривали и смеси перемешивали при $100^\circ C$ в течение 65 ч на нагревательном блоке. Смеси объединяли и обрабатывали, используя MeOH (50 мл), суспендируя реакционную смесь. Все растворители удаляли при пониженном давлении. Твердый остаток суспендировали в MeCN (70 мл) и отфильтровывали. Бесцветный порошок промывали, используя MeCN (2×25 мл) и пентан, и сушили, получая 31.4 (7,66 г, выход 88%) в виде бесцветного порошка. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 2,81 мин (метод В). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): $\delta=16,7$ (1H, s br), 8,27 (1H, d), 8,04 (1H, dd), 7,91 (2H, m), 7,36 (2H, m), 7,24, (1H, d). MS/ESI 274,0 $[M+H]^+$.

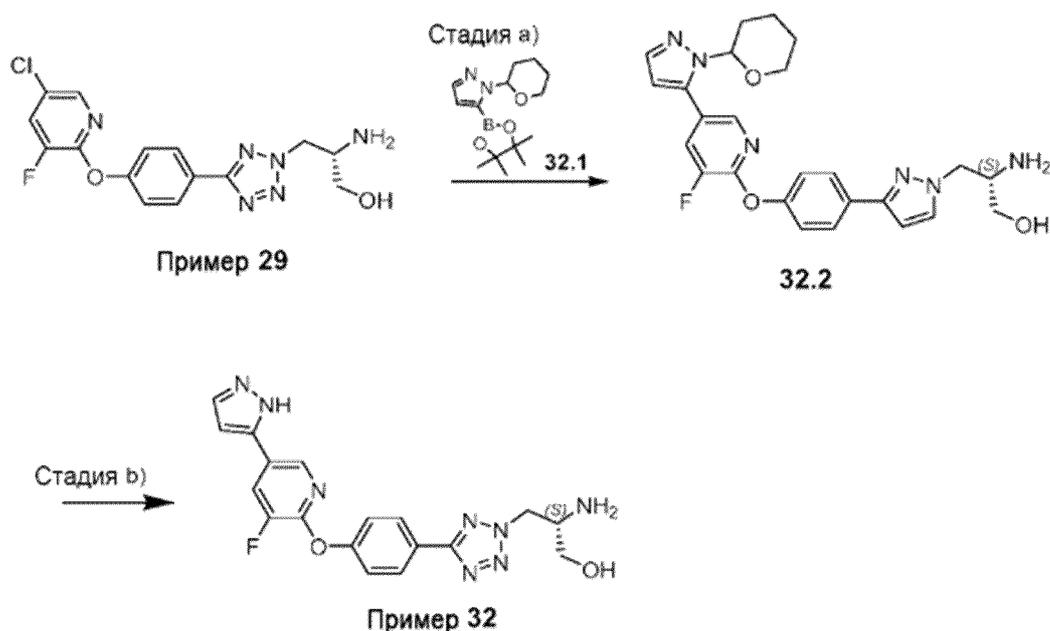
Стадия с) (R)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил) пропаноат (31.6). Смесь трифенилфосфина (2,396 г, 9,13 ммоль), DIAD (2,103 г, 9,13 ммоль), 31.4 (1,00 г, 3,65 ммоль) и 31.5 (2,003 г, 9,13 ммоль) в ТГФ (65 мл) перемешивали в течение 1 ч при $25^\circ C$. Добавляли Isolute и смесь сушили в вакууме. С помощью хроматографии на силикагеле (градиент: циклогексан/этилацетат) получали 31.6 (1,57 г, 89%) в виде бесцветного твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,33 мин (метод А). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): $\delta=8,25$ (1H, d), 8,09 (2H, d), 8,01 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,20 (1H, d), 5,11 (1H, dd), 5,01 (1H, dd), 4,72 (1H, m), 3,71 (3H, s), 1,25-1,40 (9H, m). MS/ESI 475,3 $[M+H]^+$.

Стадия d) (R)-трет-бутил-(1-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-

2-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (31.7). К раствору 31.6 (500 мг, 1,053 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли LiBH_4 при 0°C (2 н. раствор в ТГФ, 2,106 мл, 4,21 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C . Смесь нейтрализовали, используя HCl (1 н. водный раствор), добавляли CH_2Cl_2 , органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли. С помощью хроматографии на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат) получали соединение 31.7 в виде бесцветного масла (555 мг, 72%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,10 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=8,27$ (1H, dd), 8,09 (2H, d), 8,03, (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,20 (1H, d), 6,88 (1H, d), 5,03 (1H, t, br), 4,91 (1H, dd), 4,63 (2H, dd), 4,00 (1H, m), 3,40-3,51 (2H, m), 1,25 (9H, s). MS/ESI 447,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия d) (R)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол (пример 31). К раствору 31.7 (275 мг, 0,615 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл) добавляли HCl (4 н. раствор в диоксане, 2,308 мл, 9,23 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C . Фильтрованием получали первую партию гидрохлорида примера 31 в виде бесцветного твердого вещества (40 мг, 18%). Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Соль ТФУК превращали в свободное основание, которое далее очищали на диоксиде кремния (градиент: CH_2Cl_2 /MeOH), получая соединение примера 31 (37 мг, 15%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,70 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=8,26$ (1H, d), 8,10 (2H, d), 8,02 (1H, dd), 7,34 (2H, d), 7,00, (1H, d), 4,85 (1H, t, br), 4,77 (1H, dd), 4,55 (1H, dd), 3,33-3,45 (2H, m), 3,25-3,30 (1H, m), 1,60 (2H, s br). MS/ESI 347,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 32 (S)-2-амино-3-(5-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол

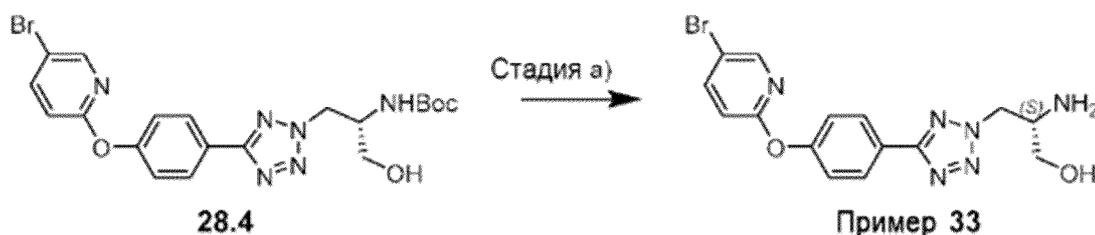


Стадия а) (2S)-2-амино-3-(5-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол (32.2). Суспензию

соединения примера 29 (2000 мг, 5,48 ммоль), 32.1 (2050 мг, 10,97 ммоль), K_3PO_4 (2328 мг, 10,97 ммоль) и $PdCl_2(dtbpf)$ (357 мг, 0,548 ммоль) в смеси диоксана (20 мл) и воды (6,3 мл) перемешивали в атмосфере аргона в течение 1,5 мин при 120°C. Добавляли дополнительный раствор 32.1 и $PdCl_2(dtbpf)$ в диоксане (5 мл) продолжали нагревание при 120°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: $CH_2Cl_2/MeOH$), получая 32.2 (1127 мг, 42%). Материал растворяли в ТГФ (70 мл), добавляли SiliaMetS DMT и эту смесь перемешивали в течение 16 ч при 50°C. Поглотитель отфильтровывали, остаток промывали, используя ТГФ, и концентрировали, получая твердое вещество, которое использовали на следующей стадии. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,78 мин (метод А). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): $\delta=8,12-8,17$ (3H, m), 8,06 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,45 (2H, d), 6,61 (1H, d), 5,31 (1H, dd), 4,83-4,91 (1H, m), 4,77 (1H, dd), 4,56 (1H, dd), 3,95 (1H, d br), 3,53-3,62 (1H, m), 3,25-3,45 (3H, m), 2,33-2,44 (1H, m), 1,92-2,01 (1H, m), 1,85 (1H, d br), 1,49-1,72 (m, 5H). MS/ESI 481,2 $[M+H]^+$

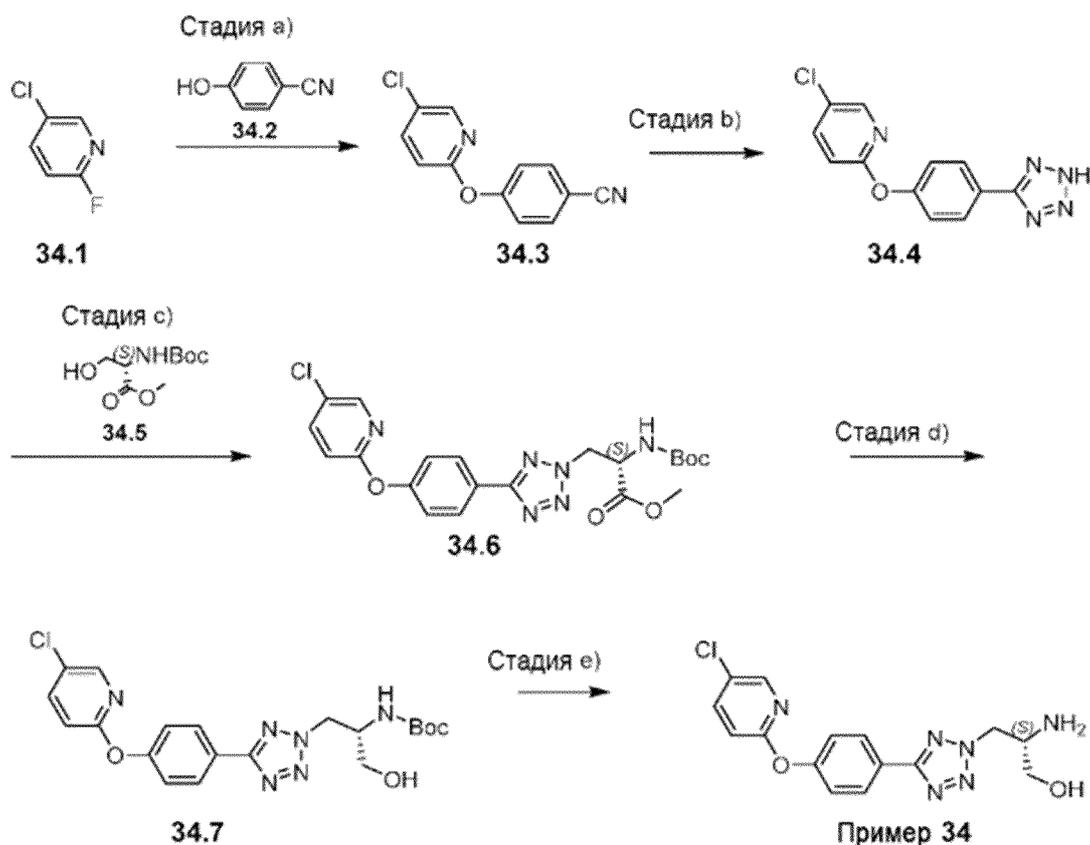
Стадия b) (S)-2-амино-3-(5-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол (пример 32). К раствору 32.2 (1125 мг, 2,341 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 2 н. HCl (2,0 мл) и смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C. Смесь концентрировали и остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: $CH_2Cl_2/MeOH$), получая соединение примера 32 (421 мг, 41%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,63 мин (метод А). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): $\delta=8,54$ (3H, s br), 8,48 (1H, d), 8,28, (1H, dd), 8,15 (2H, d), 7,83 (1H, d), 7,41 (2H, d), 6,85 (1H, d), 5,00-5,10 (2H, m), 3,75-3,85 (2H, m), 3,67-3,76 (2H, m), OH и NH пиразола не наблюдали. MS/ESI 397,2 $[M+H]^+$

Пример 33 (S)-2-амино-3-(5-(4-((5-бромпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол



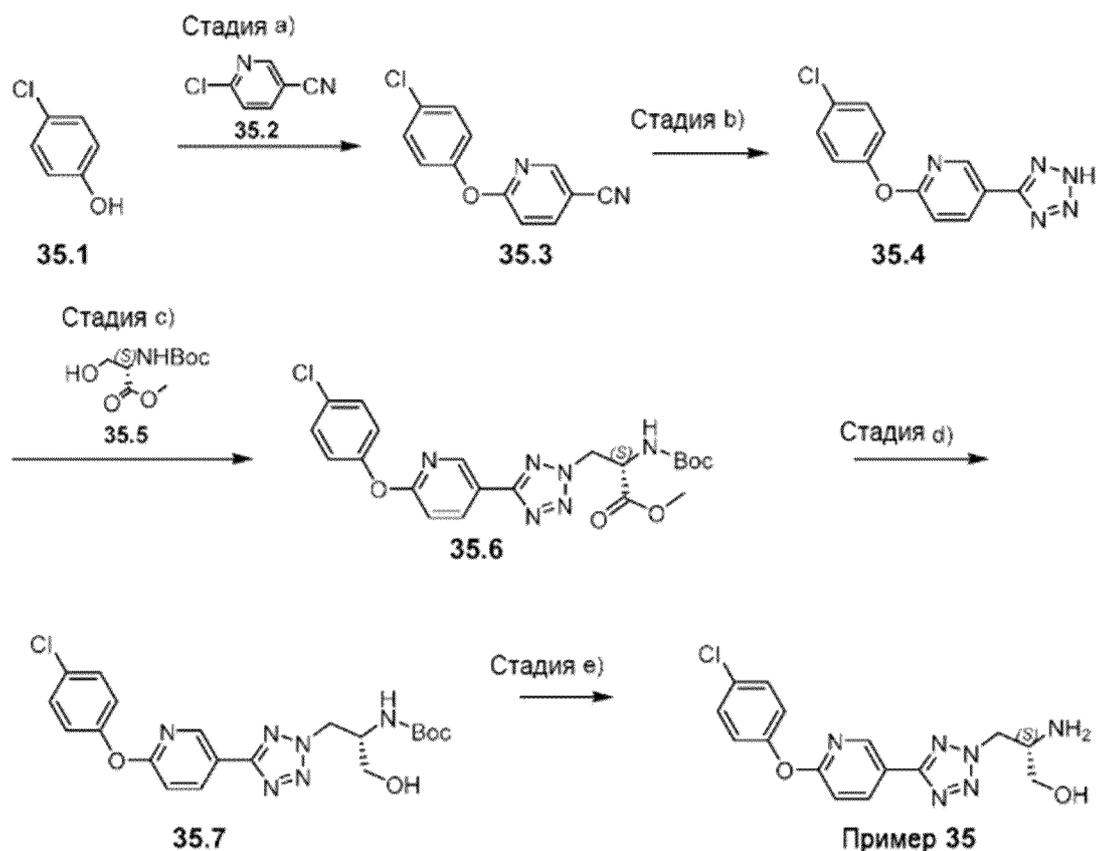
Стадия а) (S)-2-амино-3-(5-(4-((5-бромпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол (пример 33). К раствору 28.4 (139 мг, 0,283 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,8 мл) добавляли HCl (4 н. раствор в диоксане, 1,061 мл, 4,24 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Фильтрованием получали гидрохлорид соединения примера 33 в виде бесцветного твердого вещества (100 мг, 83%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,73 мин (метод А). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): $\delta=8,41$ (2H, s br), 8,33 (1H, d), 8,10-8,17 (3H, m), 7,37 (2H, d), 7,17 (1H, d), 4,95-5,10 (2H, m), 3,82 (1H, m), 3,72 (1H, dd), 3,65 (1H, dd). MS/ESI 391,1 $[M+H]^+$.

Пример 34 (S)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2Н-тетразол-2-ил)пропан-1-ол



(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2Н-тетразол-2-ил)пропан-1-ол (пример 34) получали в виде гидрохлорида, следуя процедурам, аналогичным процедурам синтеза соединения примера 31, заменяя 31.5 на его S-энантиомер 34.5. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,68 мин (метод А). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=8,43$ (3H, s br), 8,27 (1H, d), 8,14 (2H, m), 8,03 (1H, dd), 7,36 (2H, m), 7,21 (1H, d), 5,57 (1H, t), 4,95-5,10 (2H, m), 3,82 (1H, m), 3,73 (1H, dd), 3,65 (1H, dd), OH не проявился. MS/ESI 347,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 35 S)-2-Амино-3-(5-(6-(4-хлорфенокси)пиридин-3-ил)-2Н-тетразол-2-ил)пропан-1-ол



Стадия а) 6-(4-Хлорфенокси)никотинонитрил (35.3). Смесь 35.1 (1,948 г, 15,16 ммоль), 35,2 6-хлорникотинонитрила (2 г, 14,43 ммоль) и K_2CO_3 (2,394 г, 17,32 ммоль) в ДМФ (6 мл) перемешивали при $120^\circ C$ в течение 3 ч. Реакцию гасили, выливая смесь в воду (100 мл) и разбавляя смесью этилацетат/гептан (1:1) (150 мл). Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой (100 мл) и соляным раствором (50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали в вакууме до примерно 40 мл, что инициировало кристаллизацию. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гептаном (3×10 мл) и сушили в токе воздуха. Соединение 35.3 (2,15 г, 9,14 ммоль, выход 63,3%) получали в виде бесцветного порошка. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,10 мин (метод А). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): $\delta=8,65$ (1H, d), 8,34 (1H, dd), 7,49-7,53 (2H, m), 7,26-7,29 (3H, m). MS/ESI 231,0 $[M+H]^+$.

Стадия б) 2-(4-Хлорфенокси)-5-(2H-тетразол-5-ил)пиридин (35.4). К смеси 35.3 (1,50 г, 6,50 ммоль) и Bu_2SnO (0,162 г, 0,650 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли $TMSN_3$ (1,726 мл, 13,01 ммоль) в атмосфере Ar. Реакционную смесь нагревали при $100^\circ C$ в течение 16 часов. После охлаждения до к.т. полученную суспензию растворяли в MeOH (50 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в MeCN (30 мл), отфильтровывали и промывали несколькими порциями MeCN (3×10 мл) и гептана (3×20 мл). Продукт сушили в токе воздуха, получая 35.4 (990 мг, 3,29 ммоль, выход 50,5%) в виде бесцветного твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,86 мин (метод А). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): $\delta=17,1$ (1H, s br), 8,77 (1H, d), 8,43 (1H, dd), 7,49-7,53 (2H, m), 7,29

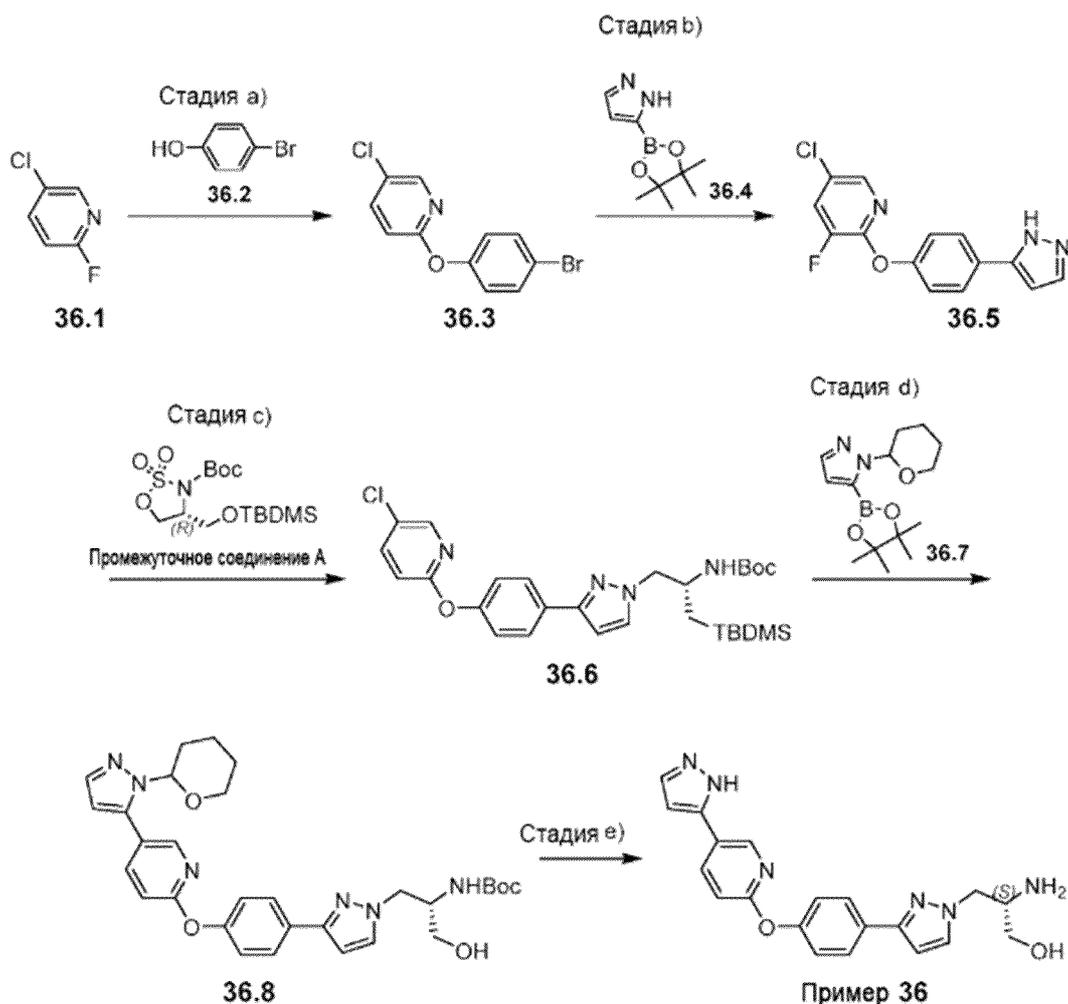
(1H, d), 7,24-7,28 (2H, m). MS/ESI 274,2 [M+H]⁺.

Стадия с) (S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-(6-(4-хлорфенокси)пиридин-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)пропаноат (35.6). Смесь трифенилфосфина (575 мг, 2,192 ммоль), DIAD (505 мг, 2,192 ммоль), 35.4 (400 мг, 1,462 ммоль) и 35.5 (481 мг, 2,192 ммоль) в ТГФ (25 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C. Добавляли Isolute и смесь сушили в вакууме. С помощью хроматографии на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат) получали 35.6 (1,57 г, 89%) в виде бесцветного твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,25 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,79 (1H, d), 8,43 (1H, dd), 7,47-7,54 (3H, m), 7,44-7,30 (3H, m), 5,12 (1H, dd), 5,02 (1H, dd), 4,72 (1H, m), 3,71 (3H, s), 1,30 (9H, s). MS/ESI 475,1 [M+H]⁺.

Стадия d) (S)-трет-бутил(1-(5-(6-(4-хлорфенокси)пиридин-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (35.7). К раствору 35.6 (409 мг, 0,861 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли LiBH₄ при 0°C (2 н. раствор в ТГФ, 1,722 мл, 3,44 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Смесь нейтрализовали, используя HCl (1 н. водный раствор), добавляли CH₂Cl₂, органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли. С помощью хроматографии на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат) получали соединение 35.7 в виде бесцветного твердого вещества (197 мг, 51%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,13 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,79 (1H, d), 8,43 (1H, dd), 7,48-7,54 (2H, m), 7,25-7,29 (3H, m), 6,88 (1H, d), 5,03 (1H, t), 4,93 (1H, dd), 4,53 (1H, dd), 4,00 (1H, m), 3,43-3,54 (2H, m), 1,25 (9H, s). MS/ESI 447,1 [M+H]⁺.

Стадия d) (S)-2-амино-3-(5-(6-(4-хлорфенокси)пиридин-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ол (пример 35). К раствору 35.7 (182 мг, 0,407 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) добавляли HCl (4 н. раствор в диоксане, 1,527 мл, 6,11 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Фильтрованием получали гидрохлорид соединения примера 35 в виде бесцветного твердого вещества (151 мг, 97%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,72 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,83 (1H, d), 8,48 (1H, dd), 8,42 (3H, s br), 7,50-7,54 (2H, m), 7,25-7,30 (3H, m), 4,97-5,11 (2H, m), 3,80 (1H, m), 3,72 (1H, dd), 3,65 (1H, dd), OH не проявился. MS/ESI 347,1 [M+H]⁺.

Пример 36 (S)-3-(3-(4-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)-2-аминопропан-1-ол



Стадия а) 2-(4-бромфенокси)-5-хлор-3-фторпиридин (36.3). Смесь соединения 36.1 (5,00 г, 33,4 ммоль), 36.2 (6,36 г, 36,8 ммоль), K_2CO_3 (6,93 г, 50,2 ммоль) в ДМФА (50 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, а затем смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), а затем промывали соляным раствором (3 x 100 мл) и H_2O (100 мл). Органический слой сушили и концентрировали, получая остаток. Остаток очищали на диоксиде кремния (градиент петролейный эфир/этилацетат), получая соединение 36.3 (8,20 г, 80%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР ($CDCl_3$): $\delta=7,81$ (1H, d), 7,45 (3H, m), 6,92-7,06 (2H, m). MS/ESI 301,9 $[M+H]^+$.

Стадия б) 2-(4-(1H-пиразол-3-ил)фенокси)-5-хлор-3-фторпиридин (36.5). Смесь 36.3 (7,0 г, 23,1 ммоль), соединения 36.4 (13,5 г, 69,4 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (1,34 г, 1,16 ммоль), Na_2CO_3 (3,84 г, 36,2 ммоль) в H_2O (20 мл) и диоксане (100 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, а затем смесь перемешивали при 75°C в течение 24 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли, используя H_2O (100 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали, получая остаток, который очищали на диоксиде кремния (градиент петролейный эфир/этилацетат), получая 36.5 (3,0 г, 10,2 ммоль, 44%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): $\delta=12,90$ (1H, s br), 8,24 (br d, $J=9,8$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69-7,95 (m, 3H), 7,17-7,34 (m, 2H), 6,75-6,85 (m, 1H), смесь таутомеров. MS/ESI

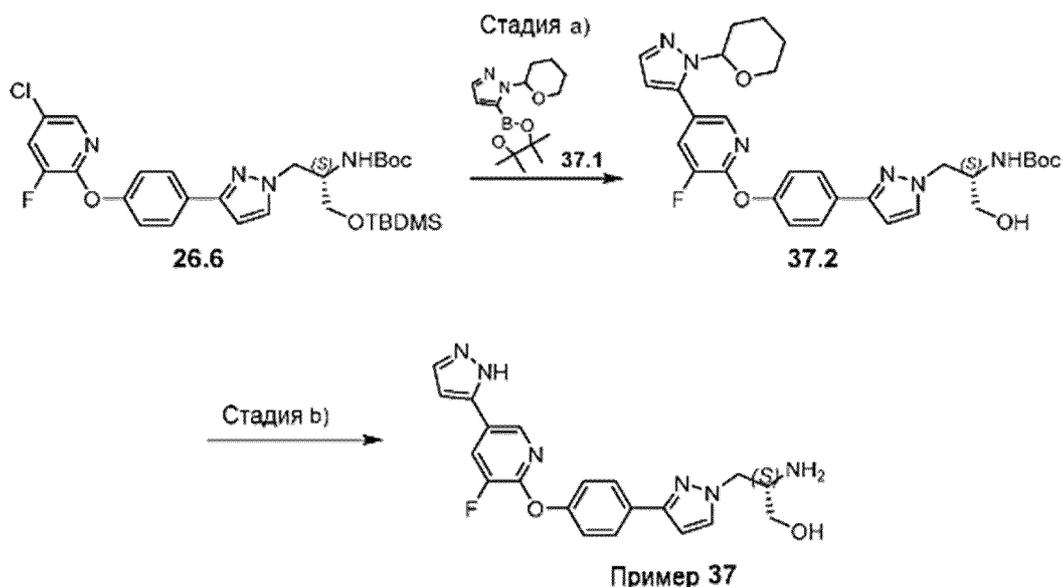
289,9 [M+H]⁺.

Стадия с) трет-бутил-(S)-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)карбамат (36.6). Смесь 36.5 (2,5 г, 8,53 ммоль), промежуточного соединения А (3,76 г, 10,2 ммоль), Cs₂CO₃ (8,34 г, 25,6 ммоль) в ДМФА (40 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, а затем смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь выливали в этилацетат (100 мл) и воду (50 мл). Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали четыре раза соляным раствором и сушили над Na₂SO₄. Выпариванием растворителя получали остаток, который очищали на диоксиде кремния (градиент петролейный эфир/этилацетат), получая 36,6 (2,3 г, 38%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,23 (1H, dd), 8,06 (1H, d), 7,82 (2H, d), 7,68 (1H, d), 7,16-7,28 (2H, m), 6,84 (1H, d), 6,68 (1H, d), 4,26 (1H, dd), 4,01-4,13 (m, 1H), 3,88-3,95 (1H, m), 3,50-3,63 (2H, m), 1,20-1,35 (m, 9H), 0,88 (9H, s), 0,04 (s, 6H). MS/ESI 577,2 [M+H]⁺.

Стадия d) трет-бутил-((2S)-1-(3-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил))пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (36.8). Смесь 36,6 (1,01 г, 1,65 ммоль), 36,7 (682 мг, 2,47 ммоль), PdCl₂ (29,2 мг, 0,165 ммоль), P(c-C₆H₁₁)₃ (138 мг, 0,494 ммоль) и CsF (500 мг, 3,29 ммоль) в N-метилпирролидоне (10 мл) и H₂O (1 мл) дегазировали и продували, используя N₂, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали H₂O (3 x 30 мл) и соляным раствором (30 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали, получая 36,8 (1,1 г, неочищенный) в виде светло-желтой смолы, которую использовали на стадии e) без дополнительной очистки. MS/ESI 579.1 [M+H]⁺.

Стадия e) (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (пример 36). Смесь 36,8 (1,1 г неочищенного продукта со стадии d) в HCl/этилацетате (20 мл, 4M) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 5ACN%-35ACN%, 35 мин, 80% мин), получая гидрохлорид примера 36 (317 мг, 44%) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,52 мин (метод C). ¹H ЯМР (CD₃OD): δ=8,75 (1H, s br), 8,47-8,54 (1H, m), 7,03-7,08 (1H, m), 7,99 (2H, d), 7,78 (1H, m), 7,32 (2H, d), 7,23 (1H, d), 6,98-7,02 (1H, m), 6,78 (1H, d), 4,42-4,60 (2H, m), 3,63-3,70 (2H, m), 3,55-3,61 (1H, m). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,60 (1H, d), 8,28 (3H, s br), 8,25 (1H, dd), 7,84-7,89 (3H, m), 7,77 (1H, d), 7,16-7,21 (2H, m), 7,10 (1H, d), 6,76 (1H, m), 4,35-4,46 (2H, m), 3,56-3,68 (2H, m), 3,45-3,52 (1H, m), пиразол-NH и OH не обнаружены. MS/ESI 377,3 [M+H]⁺.

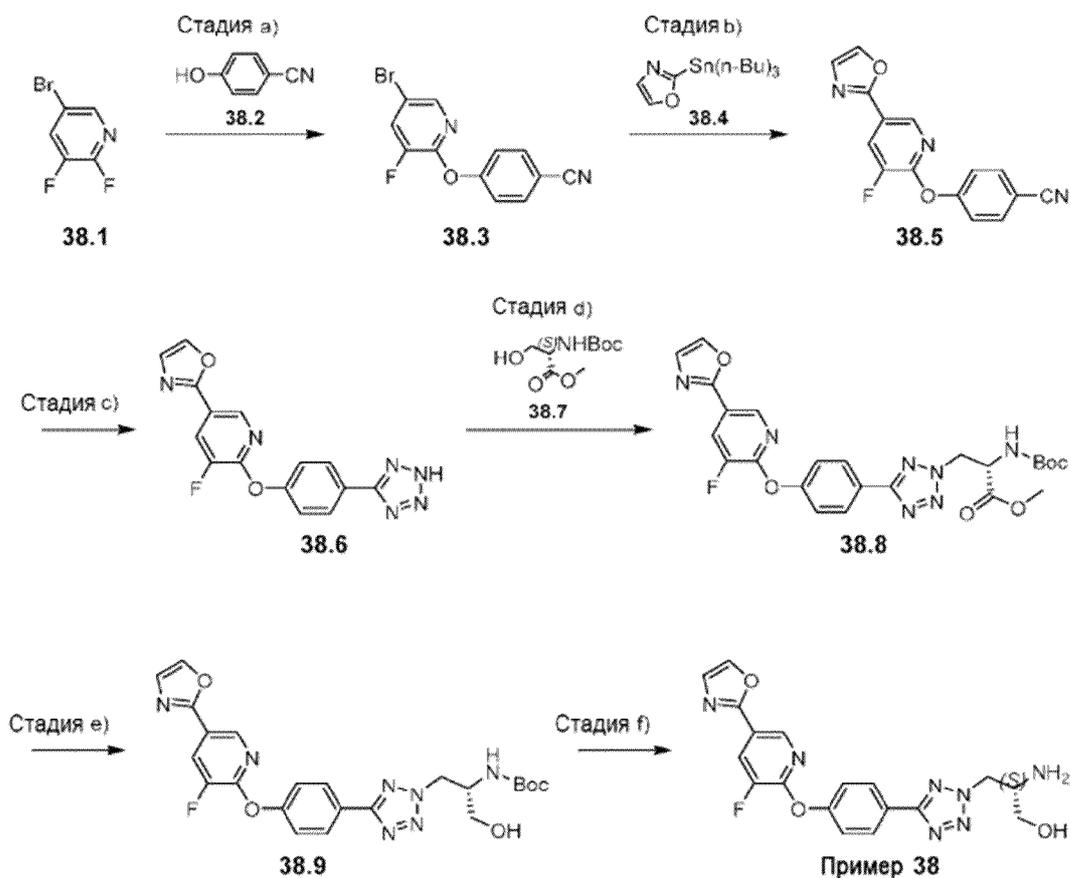
Пример 37 (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол



Стадия а) трет-бутил-((2S)-1-(3-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил))пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (37.2). Смесь 26.6 (1,01 г, 1,65 ммоль), 37,1 (682 мг, 2,47 ммоль), PdCl₂ (29,2 мг, 0,165 ммоль), P(c-C₆H₁₁)₃ (138 мг, 0,494 ммоль) и CsF (500 мг, 3,29 ммоль) в N-метилпирролидоне (10 мл) и H₂O (1 мл) дегазировали и перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 12 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали соляным раствором (3 x 30 мл) и H₂O (30 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали, получая 37,2 (1,1 г, неочищенный) в виде светло-желтой смолы, которую использовали на стадии б) без дополнительной очистки. MS/ESI 579,1 [M+H]⁺.

Стадия б) (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (пример 37). Смесь соединения 37.2 (1,1 г) в HCl/этилацетате (20 мл, 4M) дегазировали и перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250 x 50 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 5ACN%-35ACN%, 35 мин, 80% мин), получая гидрохлорид примера 37 (317 мг, 44% за 2 стадии) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,60 мин (метод С). ¹H ЯМР (CD₃OD): δ=8,38 (1H, d), 8,13 (1H, dd), 7,90-7,95 (2H, m), 7,84-7,87 (1H, m), 7,74 (1H, d), 7,22-7,26 (2H, m), 6,83-6,86 (1H, m), 6,75 (1H, d), 4,43-4,56 (2H, m), 3,78-3,85 (2H, m), 3,65-3,71 (1H, m). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,42 (1H, d), 8,16-8,28 (4H, m), 7,84-7,89 (3H, m), 7,80 (1H, d), 7,22-7,26 (2H, m), 6,82 (1H, d), 6,77 (1H, d), 4,35-4,48 (2H, m), 3,56-3,68 (2H, m), 3,45-3,52 (1H, m), пиразол-NH и OH не обнаружены. MS/ESI 395,4 [M+H]⁺.

Пример 38 (2S)-2-амино-3-[5-(4-[[3-фтор-5-(1,3-оксазол-2-ил)пиридин-2-ил]окси]фенил)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]пропан-1-ол



Стадия а) 4-[(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси]бензонитрил (38.3). Смесь 38.1 (8 г, 41,24 ммоль), 4-гидроксibenзонитрила (5,43 г, 45,58 ммоль) и K_2CO_3 (6,3 г, 45,25 ммоль) в ДМФ (80 мл) перемешивали в атмосфере аргона при $120^\circ C$ в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли, используя H_2O (300 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали на диоксиде кремния (этилацетат/петролейный эфир; 12:88), получая 38.3 (7,00 г, 58%) в виде бесцветного твердого вещества.

Стадия б) 4-[[3-Фтор-5-(1,3-оксазол-2-ил)пиридин-2-ил]окси]бензонитрил (38.5). Смесь 38.3 (5,00 г, 17,06 ммоль), 38.4 (18,33 г, 51,19 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (2,00 г, 1,73 ммоль) в CH_3CN (150 мл) кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на диоксиде кремния (этилацетат/петролейный эфир; 25:75), получая 38.5 (4,00 г, 83%) в виде бесцветного твердого вещества. МС/ESI 282,0 $[M+H]^+$.

Стадия с) 3-Фтор-5-(1,3-оксазол-2-ил)-2-[4-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенокси]пиридин (38.6). Смесь 38.5 (4,00 г, 14,22 ммоль), Bu_2SnO (350 мг, 1,41) и $TMSN_3$ (5,00 г, 43,40 ммоль) в толуоле (40 мл) кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 3 часов. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали на диоксиде кремния (этилацетат/петролейный эфир; 70:30), получая 38.6 (3,5 г, 76%) в виде бесцветного твердого вещества.

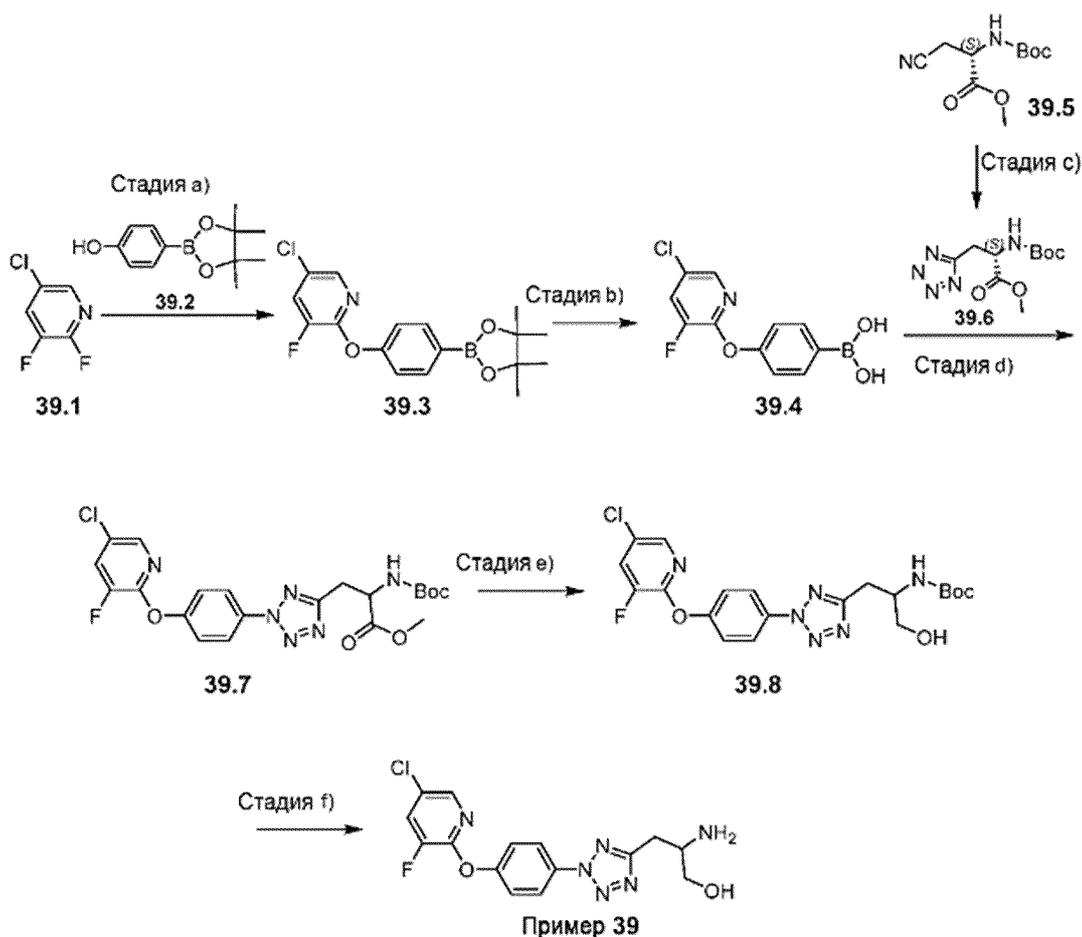
Стадия d) Метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-(4-((3-фтор-5-(оксазол-

2-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропаноат (38.8). В раствор 38.6 (3,50 г, 10,79 ммоль) в ТГФ (100 мл) в атмосфере азота при 0°C вносили DIAD (6,20 г, 26,96 ммоль), PPh₃ (7,10 г, 27,07 ммоль, 2,50) и 38.7 (6,00 г, 27,37 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, концентрировали и остаток очищали на диоксиде кремния (этилацетат/петролейный эфир; 45:55), получая 38.8 (3,20 г, 56%) в виде бесцветного твердого вещества. MS/ESI 526,1 [M+H]⁺.

Стадия е) трет-Бутил-N-[(2S)-1-[5-(4-[[3-фтор-5-(1,3-оксазол-2-ил)пиридин-2-ил]окси]фенил)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]-3-гидроксипропан-2-ил]карбамат (38.9). К раствору 38.8 в ТГФ (40 мл) по каплям при 0°C добавляли LiBH₄ (7,6 мл 2-молярного раствора в ТГФ) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 0-10°C. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли AcOH (920 мг, 15,6 ммоль). Смесь разбавляли, используя H₂O (150 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали на диоксиде кремния (этилацетат/петролейный эфир: 60/40), получая 38.9 (800 мг, 42%) в виде бесцветного твердого вещества. MS/ESI 498,1 [M+H]⁺.

Стадия f) (2S)-2-амино-3-[5-(4-[[3-фтор-5-(1,3-оксазол-2-ил)пиридин-2-ил]окси]фенил)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]пропан-1-ол (пример 38). К раствору 38.9 (800 мг, 1,61 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) и MeOH (10 мл) в атмосфере азота при 0° добавляли HCl (8 мл 4 М в диоксане) и смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Раствор разбавляли простым эфиром (50 мл) и твердое вещество собирали фильтрованием. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая соединение примера 38 (280 мг, 44 г) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,57 (1H, d), 8,38 (1H, dd), 8,30 (1H, s), 8,14 (2H, d), 7,41-7,50 (3H, m), 4,85 (1H, s br), 4,78 (1H, dd), 4,56 (1H, dd), 3,35-3,50 (3H, m), 1,75 (2H, s br). MS/ESI 398,1 [M+H]⁺.

Пример 39 2-Амино-3-(2-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-5-ил)пропан-1-ол.



Стадия а) 5-Хлор-3-фтор-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиридин (39.3). Раствор 39.1 (6,73 г, 45,0 ммоль), 39.2 (9,00 г, 40,9 ммоль) и K_2CO_3 (11,30 г, 82,0 ммоль) в ДМФА (45 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, а оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали на диоксиде кремния, получая соединение 39.3 (11,23 г, 76%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,47 мин (метод А). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): $\delta=8,24$ (1H, dd), 8,08 (1H, s), 7,73 (2H, d), 7,19 (2H, d), 1,31 (12H, s). MS/ESI 350,2 $[M+H]^+$.

Стадия b) 4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)бороновая кислота (39.4). К раствору соединения 39.3 (11,20 г, 32,0 ммоль) в ТГФ (90 мл) и воде (90 мл) добавляли $NaIO_4$ (20,56 г, 96 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 72 ч. Добавляли HCl (1 н., 22,43 мл) и продолжали перемешивание в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали. Остаток растирали с циклогексаном, полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали циклогексаном и сушили в вакууме, получая 39.4 (7,02 г, 78%) в виде твердого вещества. Время удерживания СВЭЖХ 0,91 мин (метод А). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): $\delta=8,22$ (1H, dd), 8,04-8,09 (3H, m), 7,84 (2H, d), 7,14 (2H, d). MS/ESI 268,2

[M+H]⁺.

Стадия с) (S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2H-тетразол-5-ил)пропаноат (39.6). К раствору 39.5 (900 мг, 3,94 ммоль) в ДМФА (9 мл) добавляли NaN₃ (769 мг, 11,83 ммоль) и NEt₃ x HCl (1628 мг, 11,83 ммоль) и смесь нагревали в микроволновой печи при 130°C в течение 2 ч. Смесь отфильтровывали и остаток промывали этилацетатом. Органический слой промывали водным раствором HCl (pH 1), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат), получая 39.6 (480 мг, 44%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=16,13 (1H, s br), 7,39 (1H, d br), 4,46-4,54 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,39-3,18 (2H, m), 1,35 (9H, s). MS/ESI 272,1 [M+H]⁺.

Стадия d) Метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-5-ил)пропаноат (39.7). К раствору 35.6 (400 мг, 1,475 ммоль) в CH₂Cl₂ (8 мл) при 25°C в атмосфере аргона добавляли 39.4 (631 мг, 2,359 ммоль), K₂CO₃ (224 мг, 1,622 ммоль) и [Cu(OH)(TMEDA)]₂Cl₂ (82 мг, 0,177 ммоль). Голубую смесь перемешивали при 25°C в течение 72 ч в атмосфере кислорода (баллон). Смесь фильтровали через hуflo, остаток промывали, используя CH₂Cl₂, и объединенные растворы концентрировали. Остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат), получая 39.7 (375 мг, 48%). Материал дополнительно очищали с помощью СФХ. Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,28 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,29 (1H, dd), 8,08-8,14 (3H, m), 7,52 (2H, d), 7,27-7,49 (1H, m), 4,58 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,33-3,55 (2H, m), 1,34 (9H, s). MS/ESI 493,3 [M+H]⁺.

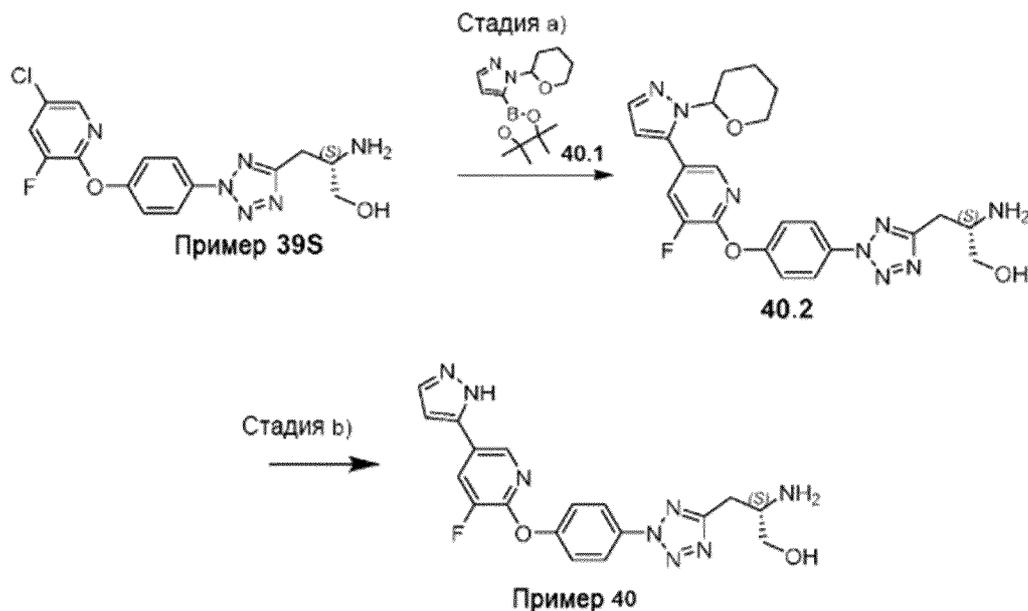
Стадия e) трет-Бутил-(1-(2-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (39.8). LiBH₄ (2 н. раствор в ТГФ, 0,651 мл, 1,302 ммоль) по каплям при 0°C добавляли к раствору 39.7 (107 мг, 0,217 ммоль) в ТГФ (2 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Смесь нейтрализовали с помощью HCl (1 н. водный раствор), добавляли CH₂Cl₂, органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли. С помощью хроматографии на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат) получали соединение 39.8 (63 мг, 63%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 1,13 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,29 (1H, dd), 8,00-8,21 (3H, m), 7,37-7,61 (2H, m), 6,71 (1H, d br), 4,84 (1H, t br), 3,79-3,96 (1H, m), 3,33-3,51 (2H, m), 3,28 (1H, dd), 2,95 (1H, dd), 1,12-1,31 (m, 9 H). MS/ESI 465,3 [M+H]⁺.

Стадия f) 2-Амино-3-(2-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-5-ил)пропан-1-ол (пример 39). К раствору 39.8 (63 мг, 0,137 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,5 мл) добавляли HCl (4 н. раствор в диоксане, 0,515 мл, 2,059 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Суспензию частично концентрировали в токе аргона. С помощью фильтрования получали гидрохлорид примера 39 в виде бесцветного твердого вещества (50 мг, 92%). Время удерживания в ходе СВЭЖХ 0,76 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,30 (1H, dd), 8,12-8,23 (6H, m), 7,54 (2H, d), 5,47 (1H, t br), 3,65-3,78 (1H, m), 3,50-3,64 (2H, m), 3,25-3,33 (2H, m). MS/ESI 365,1 [M+H]⁺.

Было обнаружено, что соединение примера 39 представляет собой рацемическую

смесь соединения примера 39R (время удерживания: 9,98 мин) и примера 39S (время удерживания: 11,48 мин) (Chiralpak IA KL034, 5 мкм, 250 x 4,6 мм; гептан/этилацетат/MeOH/диэтиламин 40:30:30:0,05, 1 мл/мин, 254 нм). (S) 2-Амино-3-(2-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2Н-тетразол-5-ил)пропан-1-ол (пример 39S) получали из рацемата с помощью хиральной СФХ (AD, 5 мкм, 250 x 50 мм; подвижная фаза: 0,1% NH₃ x H₂O в EtOH, 40%).

Пример 40 (2S)-2-амино-3-(2-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин)-2-ил)окси)фенил)-2Н-тетразол-5-ил)пропан-1-ол (гидрохлоридная соль)



Стадия а) (2S)-2-амино-3-(2-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин)-2-ил)окси)фенил)-2Н-тетразол-5-ил)пропан-1-ол (пример 40). Суспензию из примера 39S (950 мг, 2,60 ммоль), 40.1 (1449 мг, 5,21 ммоль), K₃PO₄ (1106 мг, 5,21 ммоль) и PdCl₂(dtbpf) (136 мг, 0,208 ммоль) в смеси диоксана (9,5 мл) и воды (3,166 мл) перемешивали в атмосфере аргона в течение 1,5 ч при 90°C. Вносили дополнительное количество 40.1 и PdCl₂(dtbpf) и продолжали нагревание в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя CH₂Cl₂. Органический слой сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: циклогексан/этилацетат), получая соединение 40.2 (518 мг, 49%). Материал растворяли в ДМФА (20 мл), добавляли SiliaMetS DMT и эту смесь перемешивали в течение 16 ч при 50°C. Поглотитель отфильтровывали, остаток промывали, используя CH₂Cl₂/MeOH, и концентрировали, получая твердое вещество, которое использовали на следующей стадии. Время удерживания СВЭЖХ 0,78 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,10-8,20 (3H, m), 8,07 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 7,56 (2H, d), 6,61 (1H, d), 5,31 (1H, dd), 4,73 (1H, s br), 3,95 (1H, d br), 3,50-3,66 (1H, m), 3,37 (2H, m), 3,08-3,35 (2H), 2,83 (1H, dd), 2,25-2,45 (1H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 1,50-1,72 (5H, m). MS/ESI 481,3 [M+H]⁺.

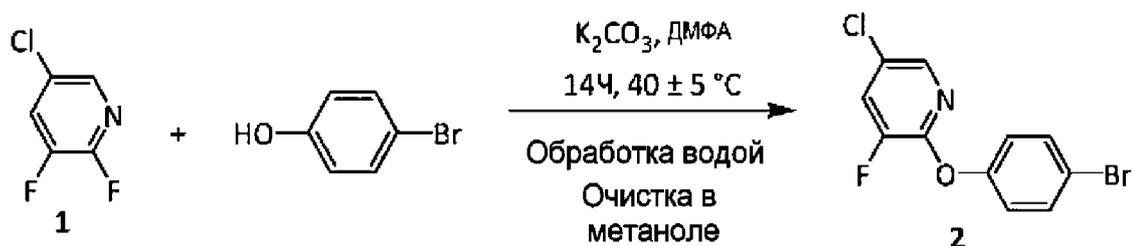
Стадия б) (S)-2-амино-3-(2-(4-((3-фтор-5-(1Н-пиразол-5-ил)пиридин)-2-

ил)окси)фенил)-2H-тетразол-5-ил)пропан-1-ол (пример 40). К раствору 40.2 (510 мг, 1,061 ммоль) в ТГФ (7 мл) добавляли HCl (2 мл 2 н.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали на диоксиде кремния (градиент: CH₂Cl₂/MeOH), получая гидрохлорид примера 40 (289 мг, 61%). Время удерживания СВЭЖХ 0,65 мин (метод А). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,47 (1H, d), 8,23-8,33 (4H, m), 8,07-8,23 (2H, m), 7,82 (1H, d), 7,47-7,59 (2H, m), 6,85 (1H, d), 5,82 (1H, m), 3,59-3,76 (3H, m), 3,26-3,43 (2H, m). MS/ESI 397,2 [M+H]⁺.

Пример 41: форма С свободного основания 1-го типа (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола/(S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин)-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола

Стадия 1: Синтез 2-(4-бромфенокси)-5-хлор-3-фторпиридина:

Схема реакции



Процедура синтеза:

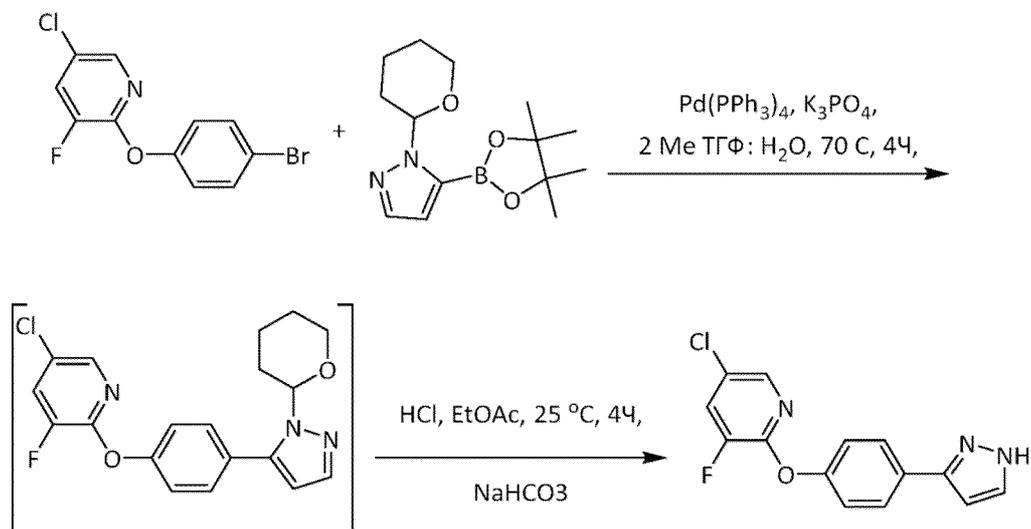
В очищенную круглодонную (RB) колбу загружали ДМФА, карбонат калия (69,32 г, 0,5016 моль, 1,50 экв.), 2,3-дифтор-5-хлорпиридин (50 г, 0,3344 моль, 1,0 экв.), 4-бромфенол (57,85 г, 0,3344 моль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при температуре 40±5°C. Реакционную массу охлаждали и медленно загружали очищенную воду. Продукт отфильтровывали и промывали очищенной водой, а затем материал сушили, получая 2-(4-бромфенокси)-5-хлор-3-фторпиридин.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ=7,20 (dd, J=5,2, 3,2 Гц, 2 H), 7,62 (dd, J=5,6, 3,2 Гц, 2 H), 8,06 (d, J=2,4 Гц 1 H), 8,25 (dd, J=10, 2,4 Гц 1 H), HPLC чистота: >98% площади, Rt: 21,73 минуты.

Подробная информация	Химическая чистота																														
Система	ВЭЖХ																														
Подвижная фаза	А: 0,1% (об./об.) перхлорной кислоты в воде В: метанол																														
Градиент	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Время (мин)</th> <th>% подвижной фазы А</th> <th>% подвижной фазы В</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>50</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>40</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>20</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>20</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>10</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>10</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>40,1</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>45</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> </tbody> </table>	Время (мин)	% подвижной фазы А	% подвижной фазы В	0	80	20	5	50	50	10	40	60	15	20	80	25	20	80	30	10	90	40	10	90	40,1	80	20	45	80	20
Время (мин)	% подвижной фазы А	% подвижной фазы В																													
0	80	20																													
5	50	50																													
10	40	60																													
15	20	80																													
25	20	80																													
30	10	90																													
40	10	90																													
40,1	80	20																													
45	80	20																													
Колонка	Eclipse XDB C18(150x4,6) мм, 3,5 мкм																														
Время удерживания	2,3-дифтор-5-хлорпиридин: 16,8 мин 4-бромфенол: 19,1 мин Rt: 21,7 мин																														

Стадия 2 и стадия 3: Синтез 2-(4-(1H-пиразол-3-ил)фенокси)-5-хлор-3-фторпиридина

Схема реакции



Экспериментальная процедура для A1:

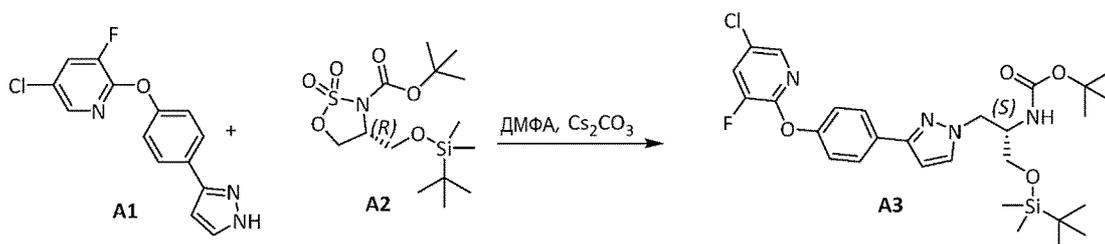
В круглодонную колбу загружали 2-метилтетрагидрофуран-ком, воду очищенную, 1Н-пиразол, 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)- (119,52 г, 0,4 моль, 1,30 экв.), трехосновный фосфат калия (210,50 г, 1 моль, 3 экв.), A1-2 (100 г, 0,3 моль, 1,0 экв.). Реакционную массу продували азотом. Загружали трифенилфосфинпалладий(0) (19,09 г, 0,016 моль, 5 мол.%) в токе азота. Массу нагревали при температуре $70\pm 5^\circ\text{C}$ в течение 3 ч. Массу охлаждали и загружали очищенную воду. Продукт экстрагировали этилацетатом. Водный слой снова экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали очищенной водой, а затем соляным раствором. Органический слой сушили с Sodium Sulfate-Com и органический слой концентрировали при температуре ниже 45°C в вакууме примерно до $\sim 5,0$ масс./об. В реакционную массу загружали 4 М соляную кислоту в этилацетате и перемешивали в течение 3 ч при $25\pm 5^\circ\text{C}$. Продукт отфильтровывали и промывали этилацетатом. Очищенную воду и влажный материал загружали в круглодонную колбу с этилацетатом. Доводили pH до 7-8, используя насыщ. раствор гидрокарбоната натрия. Органический слой отделяли и промывали соляным раствором с последующей сушкой над сульфатом натрия. Органический слой концентрировали и кристаллизовали с н-гептаном, получая 2-(4-(1Н-пиразол-3-ил)фенокси)-5-хлор-3-фторпиридин.

Чистота по данным ВЭЖХ: $>97\%$ площади, ВЭЖХ Rt: 17,27 мин, MS/ESI+ 290,20.
ВЭЖХ Rt: 17,27 минуты

Параметры	Химическая чистота		
Система	ВЭЖХ		
Подвижная фаза	Подвижная фаза А: 10 мМ бикарбонат аммония в воде Подвижная фаза В: метанол		
Градиент	Время (мин)	% подвижной фазы А	% подвижной фазы В
	0	80	20
	5	50	50
	10	40	60
	15	20	80
	25	20	80
	30	10	90
	40	10	90
	40,1	80	20
45	80	20	
Колонка	Eclipse XDB C18 (150x4,6) мм, 3,5 мкм		

Стадия 4: Синтез трет-бутил-(S)-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)карбамата (A3)

Схема реакции



Экспериментальная процедура:

В очищенную круглодонную колбу загружали ДМФА, A1 (50 г, 0,1725 моль, 1,0 экв.) и карбонат цезия (112,4 г, 0,345 моль, 2,0 экв.). В отдельном сосуде получали A2 (69,80 г, 0,1898 моль и 1,10 экв.) в ДМФА. В реакционную массу, содержащую A1, медленно добавляли раствор A2 и реакционную массу выдерживали в течение 4 часов. Реакционную массу охлаждали и медленно добавляли очищенную воду. Отделяли органический слой и водный слой повторно экстрагировали этилацетатом. В этот объединенный органический слой вносили очищенную воду и регулировали pH,

используя 1%-ный раствор лимонной кислоты, а затем органический слой промывали насыщ. раствором бикарбоната натрия, очищенной водой и соляным раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при температуре ниже 50°C под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, используя 0-40% этилацетата в н-гептане. Чистую фракцию отбирали и концентрировали под вакуумом, получая трет-бутил-(S)-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)карбамат в виде вязкого сиропа.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ=0,046 (s, 6 H), 0,0850 (s, 9 H), 1,1372 (s, 9 H), 3,54 (m, 2 H), 3,943-3,909 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 6,68 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8 Гц, 2H), 7,68 (d, J=2 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,8, 2H), 8,06 (d, J=2 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=10 Гц, 2,4 Гц, 1H) и при наличии дополнительного сигнала реагентов и растворителей, чистота ВЭЖХ: >95% площади

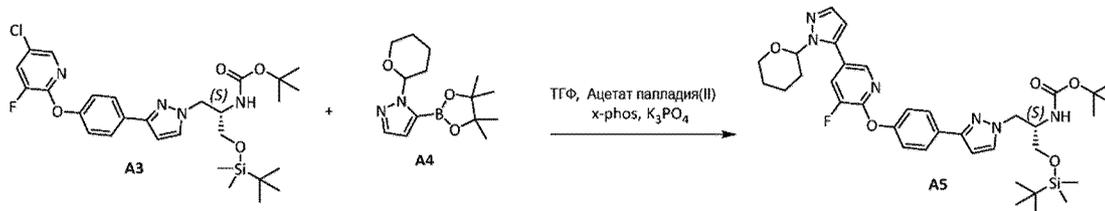
Условия проведения хроматографии:

Параметр	Химическая чистота			Хиральная чистота
Система	ВЭЖХ			ВЭЖХ
Подвижная фаза	А: вода В: ацетонитрил и метанол в соотношении 70:30			н-гексан и IPA в соотношении 90:10
Градиент	Время (мин)	% подвижной фазы А	% подвижной фазы В	Изократический, расход: 1,0 мл/мин
	0	80	20	

	5	50	50	
	10	40	60	
	15	20	80	
	20	20	80	
	30	10	90	
	50	10	90	
	50,1	80	20	
	55	80	20	
Колонка	ACE 3 C18-PFP (150x4,6) мм, 3,0 мкм			AD-H (250*4,6) мм*5,0 мкм
Время удерживания	A1. 14,03 мин Региоизомер A3: 25,05 мин A3: 26,57 мин			A3 (S-энантиомер): 6,226 мин A3 (R-энантиомер): 7,312 мин

Стадия 5: Синтез трет-бутил-((2S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)карбамата (A5)

Схема реакции



Экспериментальная процедура:

В круглодонную колбу загружали ТГФ, A3 (90 г, 0,1559 моль, 1,0 экв.), K_3PO_4 (99,26 г, 0,4676 моль, 3,0 экв.), XPHOS (4,45 г, 0,009 моль, 0,06 экв.) и затем - очищенную воду. Реакционную массу продували азотом. Параллельно готовили раствор A4 в ТГФ. Загружали $Pd(OAc)_2$ (2,09 г, 0,009 моль, 0,06 экв.) и реакционную массу нагревали до $50 \pm 5^\circ C$. Медленно добавляли раствор A4 при $50 \pm 5^\circ C$. После завершения добавления реакционную массу выдерживали 2-3 часа при $50 \pm 5^\circ C$. Реакционную массу охлаждали и медленно добавляли очищенную воду, а затем - этилацетат. Реакционную массу фильтровали через слой целита и слой целита промывали этилацетатом. Слои разделяли и водный слой снова экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали 10%-ным соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и органический слой концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, используя силикагель, EtOAc (10%) и н-гептан (90%) в

качестве элюента.

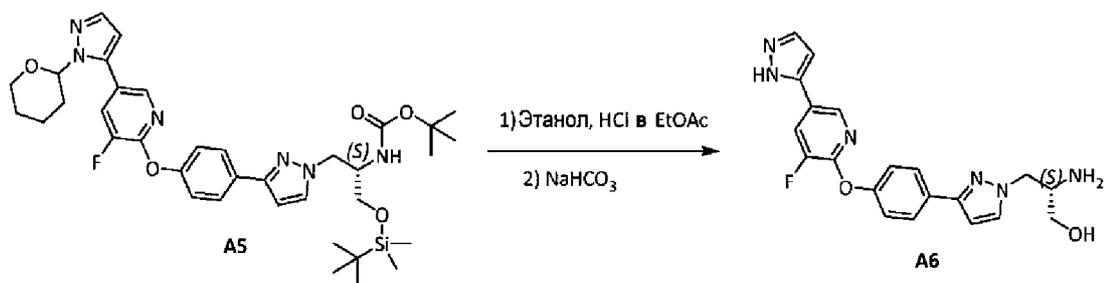
¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ=0,04 (s, 6 H), 0,09 (s, 9 H), 1,134 (s, 9 H), 1,53 (m, 4 H), 1,87 (m, 4H), 2,51 (m, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,94 (m, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 6,59 (d, J= 2 Гц, 1H), 6,70 (d, J=2 Гц, 1H), 6,83 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,61 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,69 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,02 (dd, J=11,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2 Гц, 1H), HPLC чистота: >97% площади

Примечание: На ЯМР спектре наблюдали дополнительные сигналы от реагентов и растворителей.

Параметры	Химическая чистота																																		
Система	ВЭЖХ																																		
Подвижная фаза	А: вода В: ацетонитрил и метанол в соотношении 70:30																																		
Градиент	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Время (мин)</th> <th colspan="2">%</th> </tr> <tr> <th>подвижной фазы А</th> <th>подвижной фазы В</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>50</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>40</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>20</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>20</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>10</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>10</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>50,1</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>55</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> </tbody> </table>	Время (мин)	%		подвижной фазы А	подвижной фазы В	0	80	20	5	50	50	10	40	60	15	20	80	20	20	80	30	10	90	50	10	90	50,1	80	20	55	80	20		
	Время (мин)		%																																
		подвижной фазы А	подвижной фазы В																																
	0	80	20																																
	5	50	50																																
	10	40	60																																
	15	20	80																																
	20	20	80																																
	30	10	90																																
50	10	90																																	
50,1	80	20																																	
55	80	20																																	
Колонка	АСЕ 3 C18-PFP (150x4,6) мм, 3,0 мкм																																		
Время удерживания	А1: 14,03 мин Региоизомер А5: 24,13 мин Региоизомер А3: 25,05 мин А5: 25.68min - А3: 26,57 мин																																		

Стадия 6. Синтез (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (А6)

Схема реакции



Экспериментальная процедура:

В очищенную круглодонную колбу загружали A5 и абсолютный спирт. Охлаждали до 0-5°C и медленно добавляли 4М HCl в EtOAc. Температуру реакционной массы повышали до 25 ± 5°C в течение 12 часов. Реакционную массу концентрировали под вакуумом при температуре ниже 50°C до 1-2 объемов. Загружали абсолютный спирт и повышали температуру реакционной массы до 50±5°C, которую затем выдерживали в течение 1 ч. Реакционную массу охлаждали и отфильтровывали. Промывали абсолютным спиртом, материал подщелачивали, используя насыщ. NaHCO₃, отфильтровывали и продукт промывали. Продукт суспендировали в очищенной воде при 60±5°C в течение 1 ч. Массу охлаждали и продукт отфильтровывали. Материал сушили в VTD в течение 8 ч при 55±5°C под вакуумом. Материал растворяли в ТГФ и обрабатывали, используя SiliaBond® Thiol, чтобы удалить остаточный металл. ТГФ упаривали, продукт растворяли в метаноле и фильтровали, получая (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (A6).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ=1,55 (bs, 2 H), 3,10 (m, 1 H), 3,28 (m, 2 H), 3,96 (m, 1 H), 4,18 (m, 1H), 4,71 (t, 1H), 6,69 (d, J=2 Гц, 1H), 6,82 (d, J= 2,4 Гц, 2H), 7,22 (d, J= 8,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J=2 Гц, 2H), 7,83 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,22 (dd, J=11,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,42 (d, J=1,6 Гц, 1H) HPLC чистота: >99% площади, ВЭЖХ Rt: 10,03 мин, MS/ESI+ 395,10

	Химическая чистота		
Система:	СВЭЖХ		
Подвижная фаза	А: Подвижная фаза-А (0,1% трифторуксусной кислоты в воде) В: ацетонитрил ТГФ: подвижная фаза А (850:100:50)		
Градиент	Время (мин)	% подвижной фазы А	% подвижной фазы В
	0	95	5
	1	95	5
	17	70	30
	27	50	50
	29	10	90
	39	10	90
	39,1	95	5
	45	95	5
Колонка	ACQUITY UPLC BEH Shield RP18 C18 (100 x 2,1) мм, 1,7 мкм		
Время удерживания	А6: 16,810 мин Региоизомер А6: 17,103 мин А5: 31,890 мин		

Выделенный материал был охарактеризован различными методами для определения его физико-химических характеристик. Выделенный материал представлял собой высококристаллический порошок, состоящий из игольчатых и пластинчатых частиц. Выделенный материал анализировали с помощью XRPD, ДСК и ТГА (фигуры 1А, 1В и 1С, соответственно). Материал имел высокую чистоту, и начало его дегидратации на эндотерме было примерно при 45°C с энтальпией 19 Дж/г, за которым следовала небольшая эндотерма плавления и немедленная экзотермическая рекристаллизация при температуре примерно 110°C. И наконец, точку плавления можно увидеть при примерно 146°C с энтальпией 121 Дж/г. Потери при высушивании по данным ТГА составили 1,4%, что было подтверждено титрованием по методу Карла Фишера.

Таблица 1: Пики XRPD, пример 41 (свободное основание, тип 1, форма С)

Угол	Значение d	Полная интенсивность	Отн. интенсивность
11,4	7,787	12564	100%

15,2	5,824	11252	90%
15,9	5,567	1379	11%
16,2	5,483	786	6%
16,9	5,257	916	7%
17,4	5,079	441	4%
18,3	4,846	1135	9%
21,1	4,210	744	6%
21,6	4,103	779	6%
22,8	3,897	3981	32%
24,6	3,616	808	6%
27,8	3,211	355	3%
28,6	3,118	3532	28%
37,0	2,425	476	4%
40,7	2,215	325	3%

Пример 42: Форма D свободного основания 2-го типа (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола/(S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин)-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола

Во флакон с 5 мл этанола загружали 300 мг соединения примера 41. Образец перемешивали при 50°C со скоростью 500 об/мин. Суспензию периодически встряхивали, чтобы разрушить образовавшиеся со временем комки. Через 4 ч суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи при 500 об/мин. Твердое вещество отделяли на центрифужном фильтре и сушили в вакууме при 50°C. Выделенный материал анализировали с помощью XRPD, ДСК и ТГА (фигуры 2А, 2В и 2С, соответственно).

Кристаллическая форма свободного основания 2-го типа (форма D) плавилась примерно при 146°C с температурой стеклования 52°C после повторного нагревания расплавленного образца.

Потеря веса при высушивании кристаллической формы свободного основания 2-го типа (формы D) по данным ТГА составила примерно 0,15%.

Кристаллическая форма свободного основания 2-го типа (форма D) по данным DVS является гигроскопичной, обратимо поглощая 3% влаги при относительной влажности выше 70%, и переходит в гидратированную форму.

Таблица 2: Пик XRPD - пример 42

Угол	Значение d	Полная интенсивность	Отн. интенсивность
11,3	7,809	5736	55%
15,2	5,836	10359	100%
17,8	4,977	634	6%

18,3	4,857	2919	28%
19,2	4,627	1106	11%
20,3	4,373	1194	12%
21,6	4,109	1329	13%
22,8	3,902	3875	37%
23,6	3,764	555	5%
24,2	3,668	1351	13%
26,3	3,391	568	5%
28,6	3,122	1512	15%
29,3	3,042	789	8%

Таблица 3 Свойства соединения примера 42

Параметр	Способ	Результат
Начало плавления (°C)	ДСК, 10 К/мин	146,7
Кристалличность	XRPD, 2-40° (2тета)	С высокой степенью кристаллизации
Потери при сушке (% при °C)	ТГА, 10 К/мин	0,15 при 140
Содержание воды (%)	Титрование по Карлу Фишеру	Не выполняли
Гигроскопичность (% при % относительной влажности)	DVS	2,97 при 95
Морфология	SEM	Пластинчатые частицы

Пример 43: Соль соляной кислоты (форма E) и (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола / (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин)-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола

300 мг соединения примера 41 добавляли к смеси 70 мкл 12 н. соляной кислоты и 3 мл этанола во флаконе. Образец перемешивали при 50°C со скоростью 500 об/мин. Чтобы разбавить суспензию, добавляли еще 2 мл этанола и смесь перемешивали в течение 3 ч. После этого суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи при 300 об/мин. Твердые вещества отделяли на центрифужном фильтре и сушили в вакууме при 50°C в течение ночи. Выделенный материал анализировали с помощью XRPD, ДСК и ТГА (фигуры 3А, 3В и 3С, соответственно).

Гидрохлоридная соль (форма E) плавится примерно при 236°C с соответствующими переходами в стеклообразное состояние при 91°C.

Потеря веса при сушке гидрохлоридной соли (форма E) по данным ТГА составила

примерно 0,5%.

Гидрохлоридная соль (форма E) была слегка гигроскопичной, поглощая только 0,6% водяного пара при относительной влажности 95%.

Таблица 4: Пики XRPD: пример 43

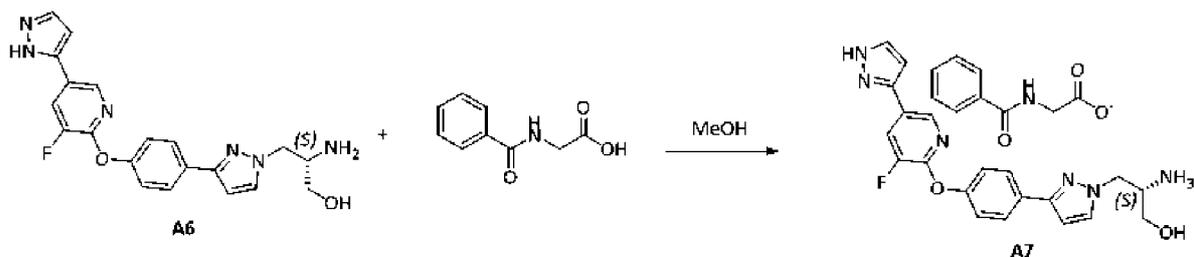
Угол	Значение d	Общая интенсивность	Отн. интенсивность
15,8	5,601	1711	43%
16,4	5,385	2495	63%
17,5	5,056	455	12%
18,3	4,836	884	22%
19,3	4,592	817	21%
21,0	4,236	1911	48%
22,0	4,039	3955	100%
22,4	3,959	3001	76%
23,8	3,740	712	18%
24,9	3,576	489	12%
25,2	3,532	437	11%
26,2	3,395	756	19%
27,6	3,231	1364	34%
29,6	3,019	400	10%
33,6	2,668	338	9%

Пример 44: (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола гиппурат (форма B)

Во флакон вносили 300 мг соединения из примера 41, 150 мг гиппуровой кислоты и 3 мл этанола. Образец перемешивали при 50°C со скоростью 500 об/мин. Суспензию разбавляли, добавляя дополнительные 2 мл этанола, и смесь кратковременно обрабатывали ультразвуком. Через 3 ч суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи при 300 об/мин. Твердые вещества отделяли на центрифужном фильтре и охарактеризовывали. Выделенный материал был охарактеризован методами XRPD, ДСК и ТГА (фигуры 4А, 4В и 4С соответственно). Соль гиппуровой кислоты (форма B) представляет собой высококристаллическую форму с температурой плавления примерно 180°C и энтальпией плавления 134 Дж/г. Потеря веса по данным ТГА при 170°C составила примерно 0,3%. Модификация B лишь слегка гигроскопична, она поглощает примерно 0,3% влаги при относительной влажности 95%.

Альтернативный синтез (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразола-1-ил)пропан-1-ола, гиппурата (A7-Форма B)

Схема реакции



Экспериментальная процедура:

В очищенную круглодонную колбу загружали метанол и А6 (пример 41) (80 г, 0,202 моль, 1,0 экв.). Реакционную массу нагревали при $55 \pm 5^\circ\text{C}$ до получения прозрачного раствора. Медленно добавляли предварительно растворенную метаноле гиппуровую кислоту в (40 г, 0,2244 моль, 1,1 экв.). Добавляли массовую долю 0,08% затравочного материала А7 при температуре $55 \pm 5^\circ\text{C}$ и выдерживали в течение 6 ч. Массу концентрировали до перемешиваемого и фильтруемого объема. Продукт отфильтровывали и промывали метанолом, получая (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола гиппурат) (А7)

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): $\delta=3,31$ (m, 4 H), 3,84 (d, $J=6$ Гц, 2 H), 4,06 (m, 1 H), 4,25 (m, 1 H), 6,72 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,83 (m, 6H), 8,23 (dd, $J=11,2$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,43 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,61 (t, 1H), HPLC химическая чистота: >99%, хиральная чистота: >99% площади.

Параметры	Химическая чистота	Хиральная чистота																											
Система	СВЭЖХ	ВЭЖХ																											
Подвижная фаза	А: 0,1% трифторуксусной кислоты в воде В: ацетонитрил ТНФ: Подвижная фаза А (850:100:50)	0,05% ДЭА в н-гексане: этанол и метанол в соотношении 30:50:20																											
Градиент	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Время (мин)</th> <th>% подвижной фазы А</th> <th>% подвижной фазы В</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>95</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>95</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>17</td> <td>70</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>27</td> <td>50</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>29</td> <td>10</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>39</td> <td>10</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>39,1</td> <td>95</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>45</td> <td>95</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	Время (мин)	% подвижной фазы А	% подвижной фазы В	0	95	5	1	95	5	17	70	30	27	50	50	29	10	90	39	10	90	39,1	95	5	45	95	5	Изократический, расход 2,0 мл/мин
Время (мин)	% подвижной фазы А	% подвижной фазы В																											
0	95	5																											
1	95	5																											
17	70	30																											
27	50	50																											
29	10	90																											
39	10	90																											
39,1	95	5																											
45	95	5																											
Колонка	ACQUITY UPLC BEH Shield RP18 C18 (100 x 2,1) мм 1,7 мкм	CHIRALPAK IA3 (150 x 4 мм x 3,0 мкм																											
Время удерживания	Гиппуровая кислота: 3,903 мин Региоизомер А7: 16,810 мин А7: 17,103 мин А5. 31,890	S-изомер А7: 6,181 мин R-изомер А7: 9,488 мин																											

Таблица 5: Пик XRPD: Пр. 44 Гиппурат, мод. В)

Угол	Значение d	Полная интенсивность	Отн. интенсивность
6,8	12,986	415	3%
9,3	9,475	1010	8%
11,1	7,983	1089	8%
13,0	6,819	1505	11%
15,0	5,907	713	5%
17,1	5,196	4803	36%
18,0	4,919	13263	100%

18,8	4,728	1950	15%
23,5	3,779	1844	14%
24,2	3,677	741	6%
25,7	3,462	528	4%
28,0	3,189	726	5%

Таблица 6 Основные характеристики соединения примера 44 модификации В

Параметр	Способ	Результаты
Чистота	ВЭЖХ	99,65%
Начало плавления, ДСК	ДСК, 10 К/мин	180,3°C
Рентгеновская дифракция	2-40° (2тета)	Высокая кристалличность (модификация В)
Термогравиметрия	ТГА, 10 К/мин	0,34% при 170°C
Содержание воды	Титрование по Карлу Фишеру	0,33%
Гигроскопичность	DVS	0,32% при относительной влажности 95%
Морфология	СЭМ	игольчатая

Пример 45: Форма А - соль гиппуровой кислоты и (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола/(S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола

Соль гиппуровой кислоты (гиппурат) (форму А) получали обратным осаждением в антирастворителе - из тетрагидрофурана/воды (95:5) в этилацетате. Выделенный материал был охарактеризован методами XRPD, ДСК и ТГА (фигуры 5А, 5В и 5С, соответственно). Измеренная температура плавления составила примерно 172°C, а энтальпия плавления - примерно 106 Дж/г. Модификация А также была лишь слегка гигроскопичной, поглощая примерно 0,5% влаги при относительной влажности 95%. Гиппурат (форма А) плавится при температуре примерно 172°C, соответственно, при соответствующих температурах стеклования 77°C. Согласно данным ТГА, потеря веса при высушивании гиппурата (формы А) составила 0,2%. Гиппурат (форма А) был слегка гигроскопичен, поглощая только 0,5% водяного пара при относительной влажности 95%.

Таблица 7: Пик XRPD примера 45 (гиппурат, мод. А)

Угол	Значение d	Общая интенсивность	Отн. интенсивность
8,1	10,854	728	21%
11,2	7,905	424	12%
12,2	7,238	396	12%

16,2	5,459	3242	95%
16,3	5,431	3403	100%
17,8	4,969	244	7%
18,2	4,874	210	6%
18,4	4,806	326	10%
18,8	4,728	429	13%
19,7	4,511	483	14%
20,4	4,341	3323	98%
21,0	4,224	1154	34%
21,6	4,115	208	6%
22,3	3,983	428	13%
22,6	3,934	459	13%
23,1	3,855	827	24%
25,4	3,501	353	10%
26,5	3,362	311	9%

Пример 46: Соль L-винной кислоты (форма F) и (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола / (S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (соотношение винная кислота:соединение 2:1)

Во флакон вносили 300 мг соединения примера 41, 57 мг L-винной кислоты и 5 мл этанола. Смесь перемешивали при 50°C со скоростью 500 об/мин в течение 4 ч при периодическом встряхивании для разрушения образовавшихся со временем комков. После этого суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи при 500 об/мин. Твердые вещества отделяли центрифужном фильтре и сушили в вакууме при 50°C. Выделенный материал анализировали с помощью XRPD, ДСК и ТГА (фигуры 6А, 6В и 6С, соответственно). L-тарtrat (2:1) плавился при 215°C с разложением.

Таблица 8: Пики XRPD соединения примера 46 (тарtrat)

Угол	Значение d	Полная интенсивность	Отн. интенсивность
5,3	16,745	573	46%
12,4	7,151	119	10%
15,9	5,556	1080	87%
16,8	5,266	842	68%
17,2	5,141	238	19%
17,7	5,004	798	64%
18,0	4,927	318	26%
21,0	4,221	1243	100%

21,3	4,175	870	70%
22,3	3,989	841	68%
23,7	3,752	543	44%
26,8	3,324	244	20%

Краткое изложение метода, используемого для охарактеризации кристаллической формы:

Порошковая рентгеновская дифракция

Картины порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) получали на приборе Bruker D8 Advance в геометрии отражения. Порошки анализировали, используя держатель образца с Si-подложкой и нулевым фоном. Излучение представляло собой Cu K α ($\lambda=1,5406$ Å). Диффрактограммы получали при значениях 2тета от 3° до 45°.

ДСК:

Каждую кристаллическую форму анализировали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии проводили на приборе TA Instruments (Q2000). Для каждого анализа 0,5-2 мг образца помещали в алюминиевую кювету (TI20608). Скорость нагревания составляла 10°C в минуту в диапазоне значений температуры от 30 до 300°C. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), и значения энтальпии приведены в Джоулях на грамм (Дж/г). На графиках эндотермические пики показаны направленными вниз. Эндотермический пик плавления (точку плавления) оценивали по экстраполированной температуре начала плавления. Точность измеренной температуры образца в данном способе составляет примерно $\pm 1^\circ\text{C}$, и теплота плавления может быть измерена с относительной погрешностью, составляющей примерно $\pm 5\%$.

Термогравиметрический анализ (ТГА):

Кривые ТГА получали на приборе TA Instrument Q5000. 0,5-2 мг образца помещали в открытую алюминиевую чашку. Измерения для кривой ТГА проводили при температуре 30-300°C со скоростью нагревания 10°C/мин. Рассчитывали LoD (потеря веса при высушивании) при температуре от 30°C до 150°C. Строили график зависимости потери веса от измеренной температуры образца. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), а потеря веса - в %.

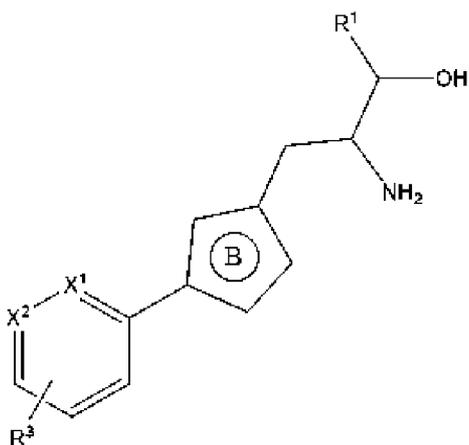
Таблица 9: Краткое изложение морфологических свойств форм D, B, E и F

Параметр	Физическая форма			
	Пр. 42	Пр. 43	Пр. 44	Пр. 46
Идентификация по XRPD				
Кристаллическая форма	высокая	средняя	средняя	средняя
Температура плавления по данным ДСК (скорость нагревания 10 К/мин)				
Начало и энтальпия (°C, Дж/г)	146,7, 120	235,7, 128	171,7, 106	215,3 (Разложение)

Параметр	Физическая форма			
	Пр. 42	Пр. 43	Пр. 44	Пр. 46
Стеклование по данным ДСК после нагревания и охлаждения				
T_g и Δc_p (°С, Дж/г/К)	52, 0,47	91, 0,45	77, 0,61	
Потери при высушивании в ходе ТГА (скорость нагревания 10 К/мин)				
В полученном виде (% при °С)	0,15 при 140	0,53 при 230	0,24 при 170	0,37 при 195
Через 1 день при 92%RH (% при °С)	2,46 при 100	0,30 при 230	0,21 при 170	0,96 при 195

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I) или его фармацевтически приемлемая соль,

где

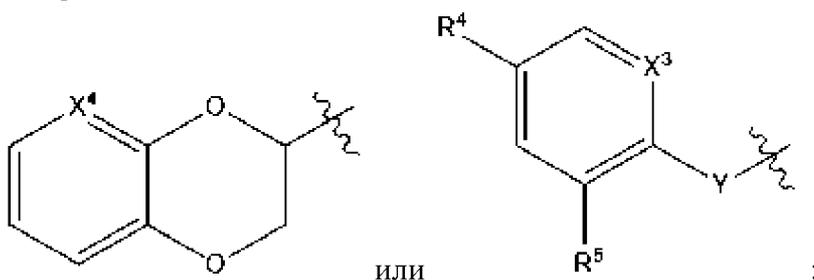
кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил;

R^1 представляет собой H или C_{1-4} алкил,

X^1 представляет собой N или CH,

X^2 представляет собой N или CR^2 , где R^2 представляет собой H или C_{1-4} алкил,

R^3 представляет собой



или

;

X^3 представляет собой N или CH,

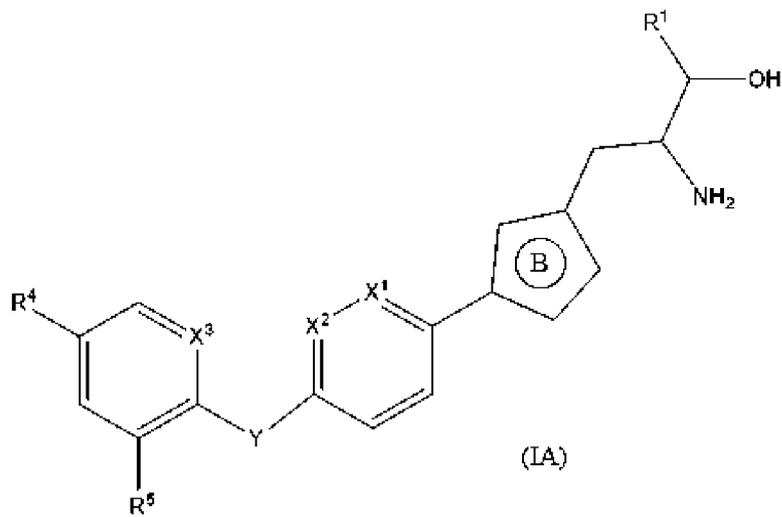
X^4 представляет собой N или CH,

Y представляет собой O, NR^a или CH_2 ; и R^a представляет собой H или C_{1-4} алкил,

R^4 выбран из группы, состоящей из галогена, галоген C_{1-4} алкокси-группы, C_{1-4} алкокси-группы, галоген C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, 5-членного гетероарила и C_{1-5} циклоалкила; и

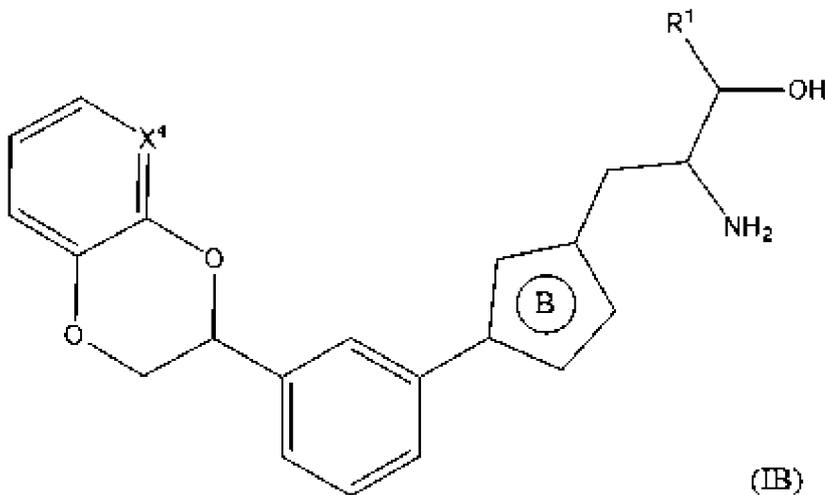
R^5 представляет собой H или галоген.

2. Соединение согласно п. 1, соответствующее формуле (IA):



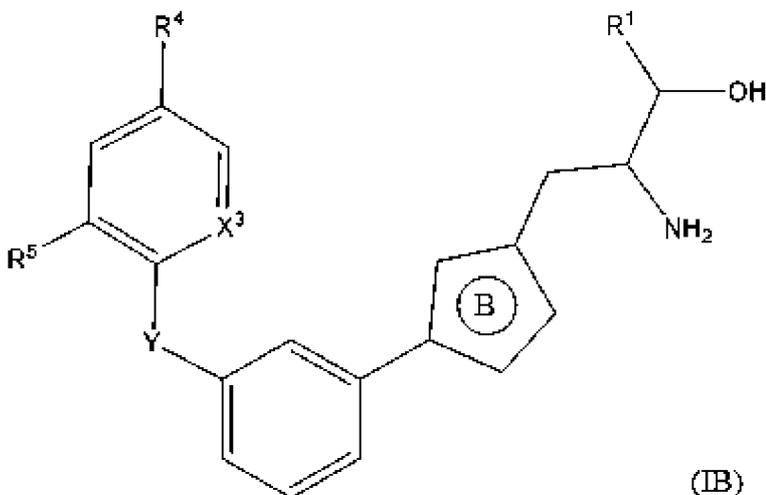
, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение согласно п. 1, соответствующее формуле (IB):



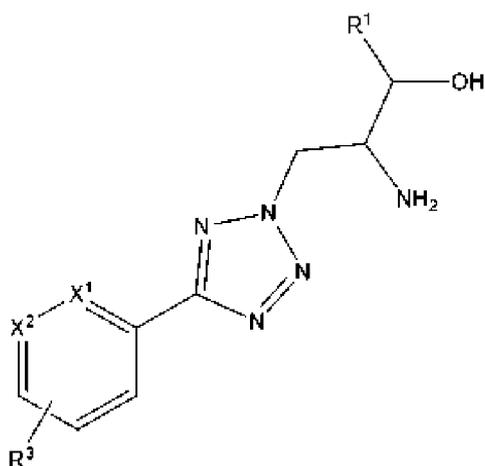
, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение согласно п. 1, соответствующее формуле (IC):



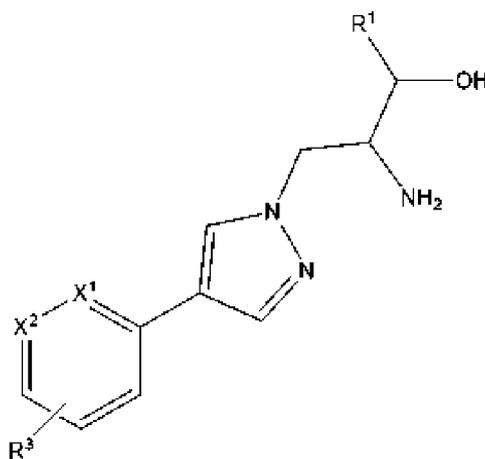
, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение согласно пп. 1, 2, 3 или 4, соответствующее формуле (II):



(II), или его фармацевтически приемлемая соль.

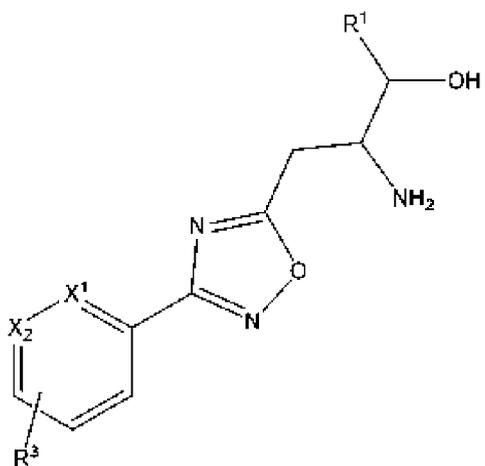
6. Соединение согласно пп. 1, 2, 3 или 4, соответствующее формуле (III):



(III), или его фармацевтически приемлемая

соль.

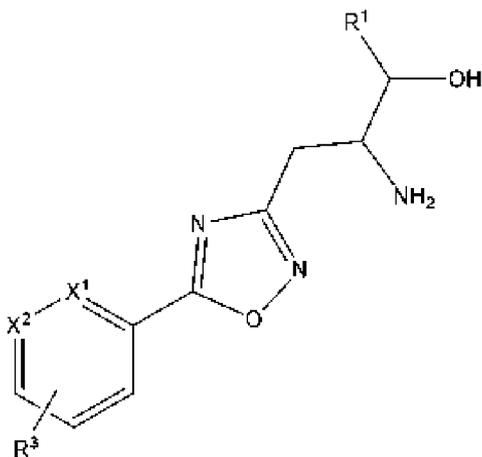
7. Соединение согласно пп. 1, 2, 3 или 4, соответствующее формуле (IV):



(IV), или его фармацевтически приемлемая

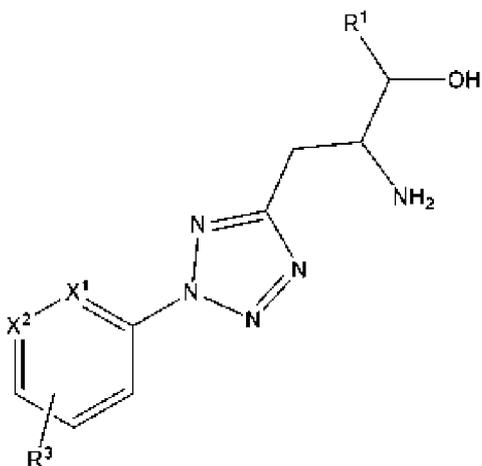
соль.

8. Соединение согласно пп. 1, 2, 3 или 4, соответствующее формуле (V):



(V), или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение согласно пп. 1, 2, 3 или 4, соответствующее формуле (VI):



(VI), или его фармацевтически приемлемая

соль.

10. Соединение согласно любому из пп. 1, 2 и 5-9, где X^1 представляет собой CH , или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение согласно любому из пп. 1-9, где R^1 представляет собой H , или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение согласно любому из пп. 1, 2 и 4-11, где X^3 представляет собой N , а Y представляет собой O , или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение согласно любому из пп. 1, 2 и 4-12, где R^5 представляет собой H или галоген, а R^4 выбран из галогена, галоген C_{1-4} алкокси-группы, C_{1-4} алкокси-группы, галоген C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, 5-членного гетероарила и C_{3-5} циклоалкила, или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение согласно п. 13, где R^4 выбран из циклопропила, Cl , Br , $-OCH_3$, $-OCHF_2$, CF_3 , пиразолила, оксазолила, а R^5 представляет собой H или F , или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение согласно п. 1, где соединение выбрано из:

(S)-2-амино-3-(3-(3-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(3-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-

ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(3-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

этил-(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноата;

трет-бутил-((2S)-1-(3-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата;

(R)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

трет-бутил-(S)-1-(3-(3-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата;

(S)-2-амино-3-(3-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-3-(3-(4-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-аминопропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(3-((R)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(3-((R)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(4-(((R)-1-фенилпропан-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-1-ола;

(3S)-3-амино-4-(3-(4-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутан-2-ола;

(R)-3-(5-(4-((5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)-2-аминопропан-1-ола;

(R)-3-(5-(4-((5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)-2-аминопропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(5-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(5-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)пиридин-2-

ил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(5-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола; (S)-2-амино-3-(3-(3-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(4-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-циклопропилпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(R)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(R)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-бромпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(5-(6-(4-хлорфенокси)пиридин-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-1-ола;

(S)-3-(3-(4-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)-2-аминопропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(3-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола;

(2S)-2-амино-3-[5-(4-[[3-фтор-5-(1,3-оксазол-2-ил)пиридин-2-ил]окси]фенил)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил]пропан-1-ола;

(S)-2-амино-3-(2-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-5-ил)пропан-1-ола;

(R)-2-амино-3-(2-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-5-ил)пропан-1-ола и

(2S)-2-амино-3-(2-(4-((3-фтор-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)фенил)-2H-тетразол-5-ил)пропан-1-ола или их фармацевтически приемлемых солей.

16. Фармацевтический состав, содержащий терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из пп. 1-15 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

17. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

18. Соединение согласно любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

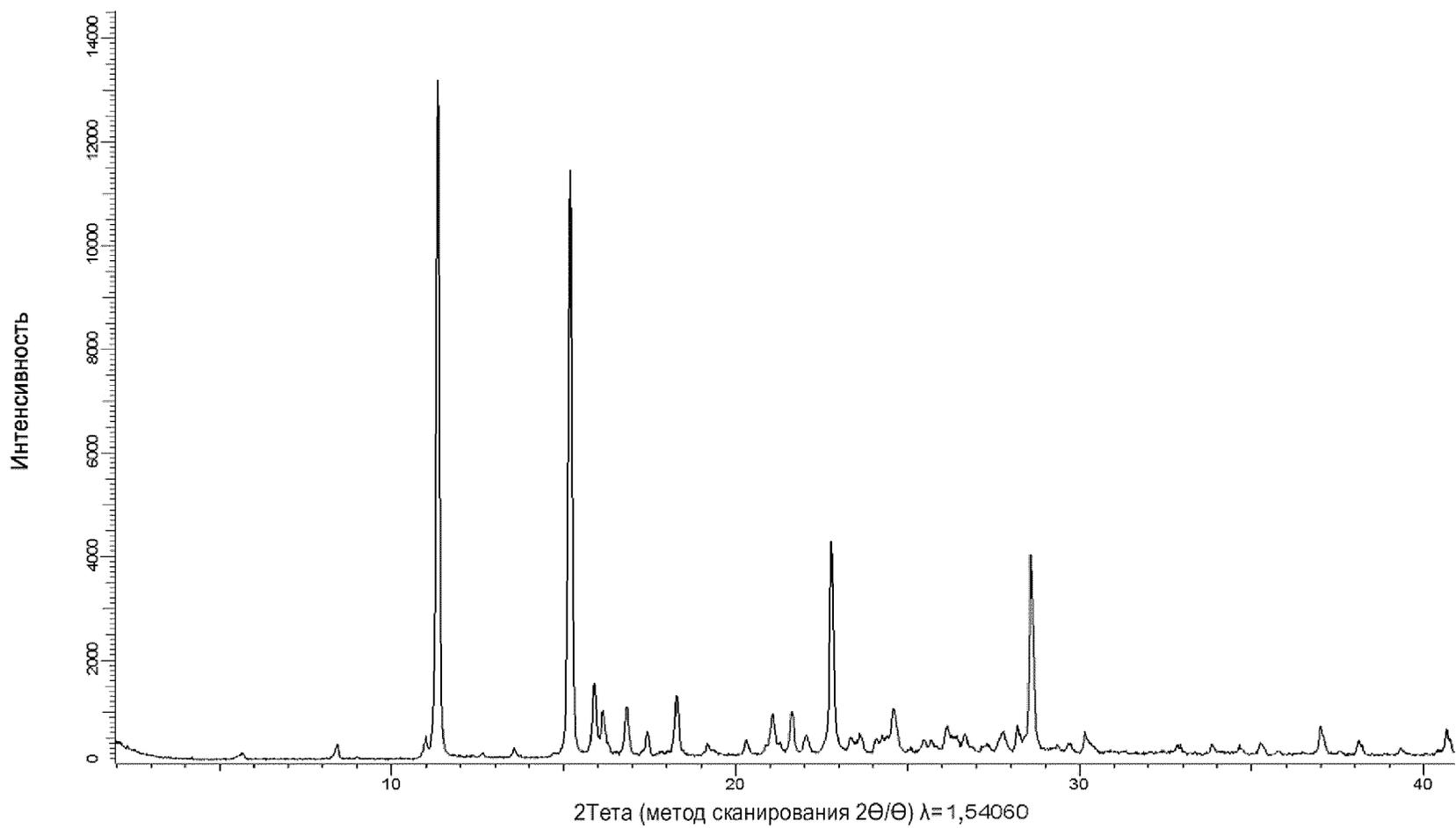
19. Соединение согласно любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания и/или нарушения путем ингибирования LTA4H.

20. Способ лечения заболевания и/или нарушения, опосредованного активностью LTA4H у субъекта, где способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемой соли.

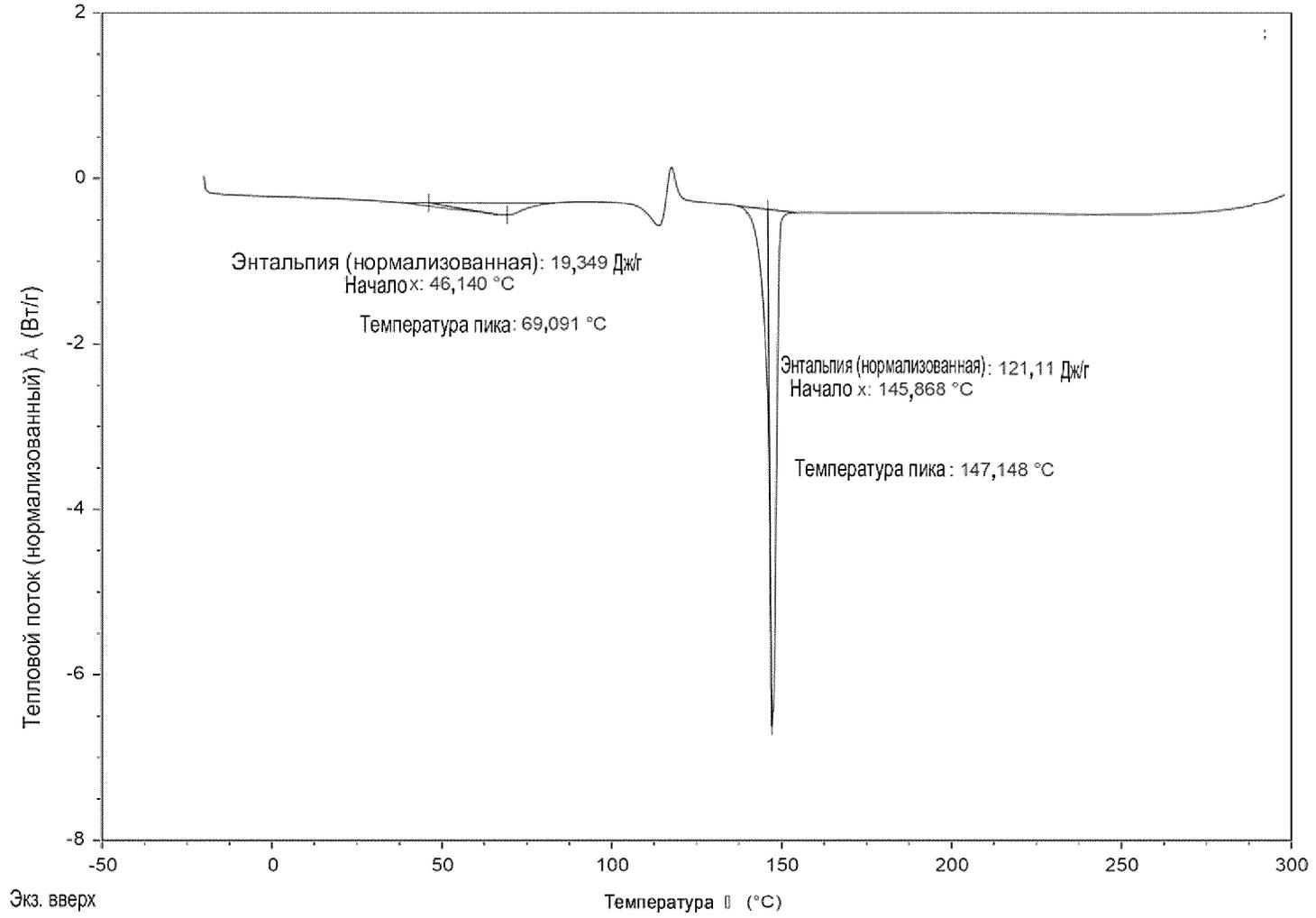
21. Соединение для применения согласно п. 19 или способ лечения согласно п. 20, где заболевание и/или расстройство выбраны из: острого или хронического воспаления, анафилактических реакций, аллергических реакций, атопических дерматитов, псориаза, синдрома острой дыхательной недостаточности, опосредованного иммунными комплексами повреждения легких и хронической обструктивной болезни легких, воспалительных заболеваний кишечника (включая язвенный колит, болезнь Крона и послеоперационную травму), язв желудочно-кишечного тракта, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), нейтрофильных дерматозов (включая, без ограничения, гангренозную приодермию, синдром Свита, акне и нейтрофильную крапивницу), опосредованного иммунными комплексами гломерулонефрита, гнойного гидраденита, аутоиммунных заболеваний (включая инсулинозависимый сахарный диабет, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, остеоартроз и системную красную волчанку), васкулитов (включая, без ограничения, кожные васкулиты, болезнь Бехчета и болезнь Шенлейна-Геноха), нарушений сердечно-сосудистой системы (включая, без ограничения, гипертонию, атеросклероз, аневризму, критическую ишемию нижних конечностей, окклюзионную болезнь периферических артерий, легочную артериальную гипертензию и болезнь Рейно), сепсиса, воспалительной и нейропатической боли, в том числе артритной боли, пародонтоза, в том числе гингивита, воспалений среднего уха, мигрени, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, синдрома Шегрена-Ларссона и онкологических заболеваний (включая без ограничения лейкозы и лимфомы, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак легких, злокачественную меланому, рак почки, опухоли головы и шеи и колоректальный рак).

По доверенности

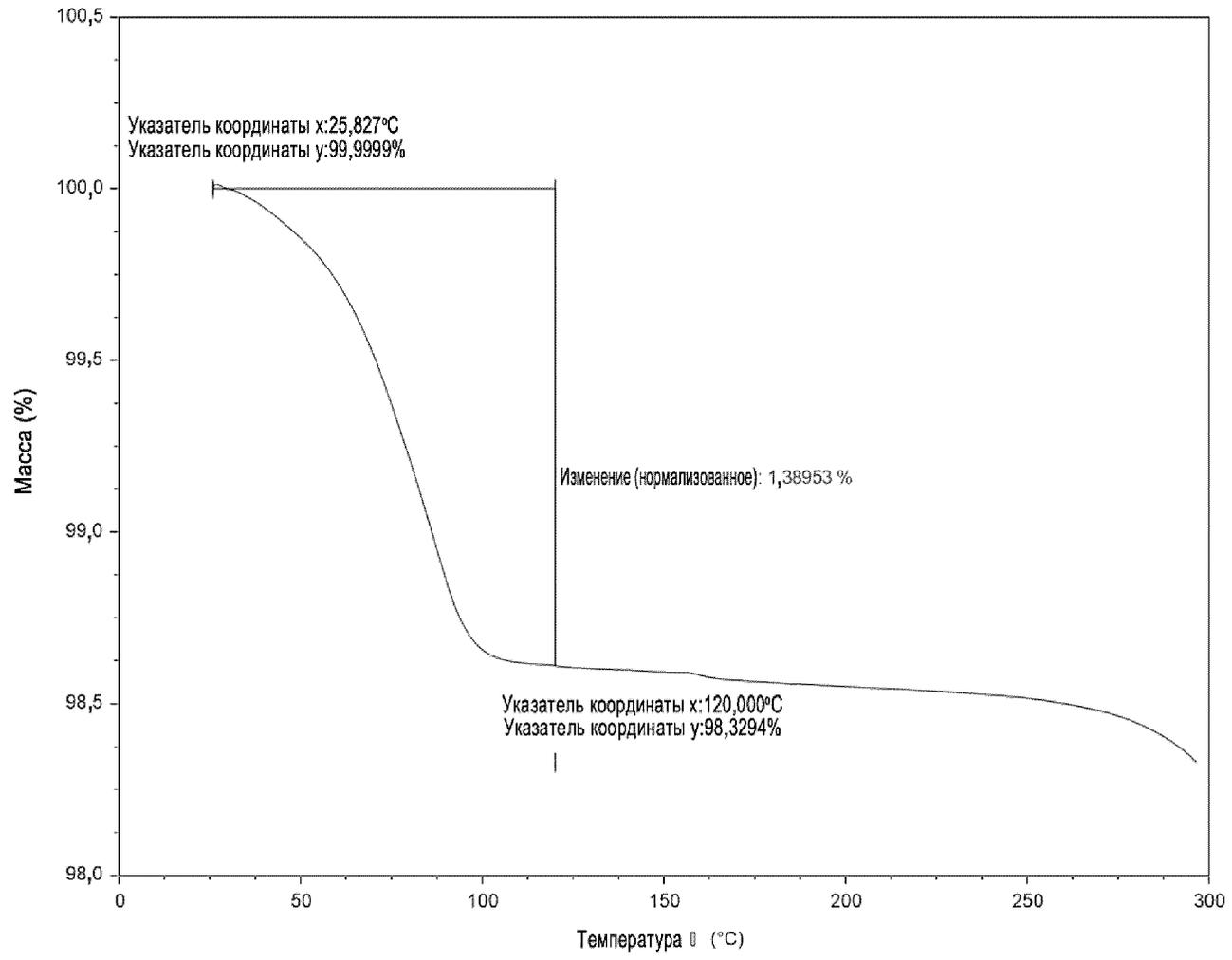
ФИГУРА 1А



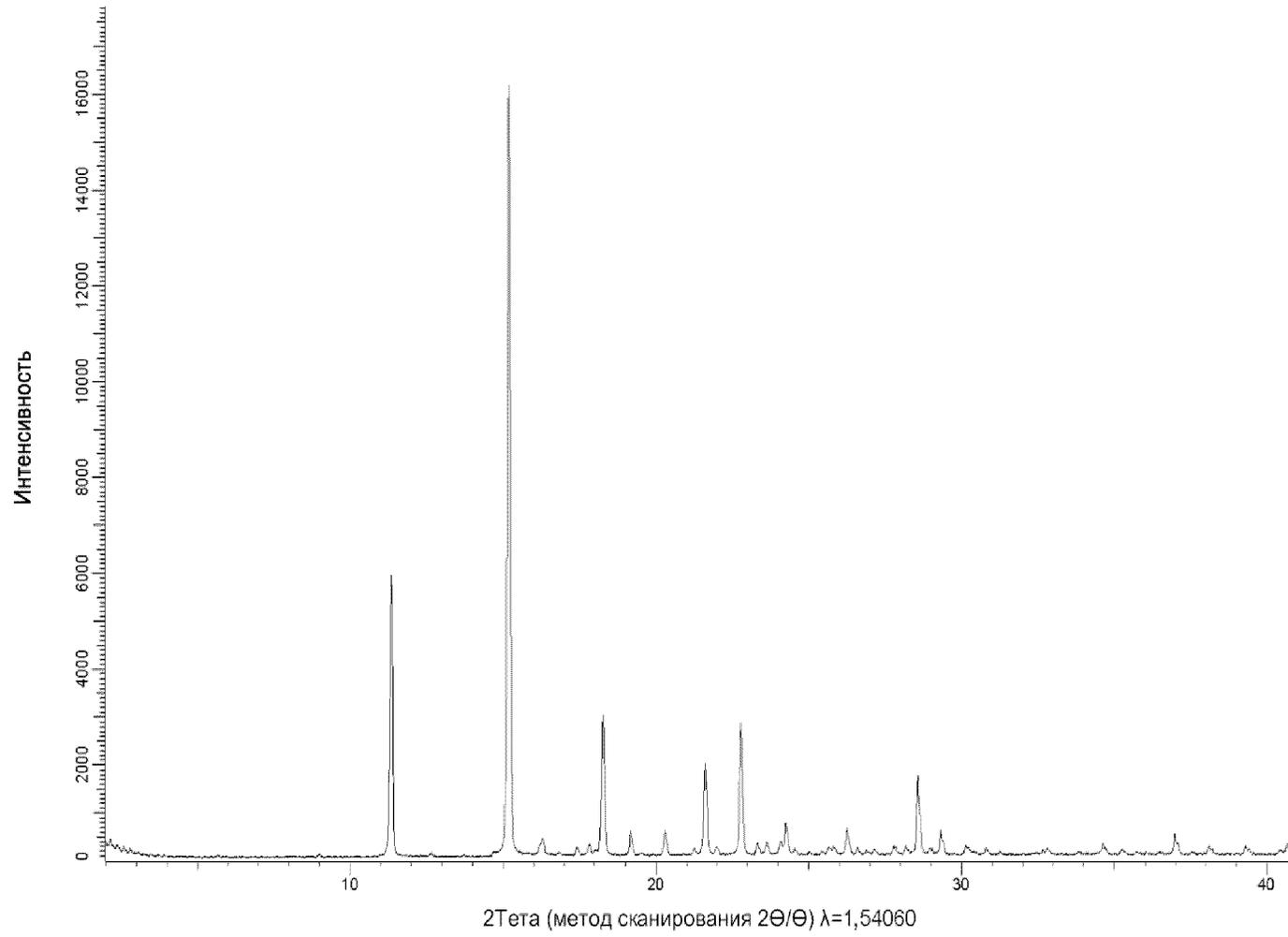
ФИГУРА 1В



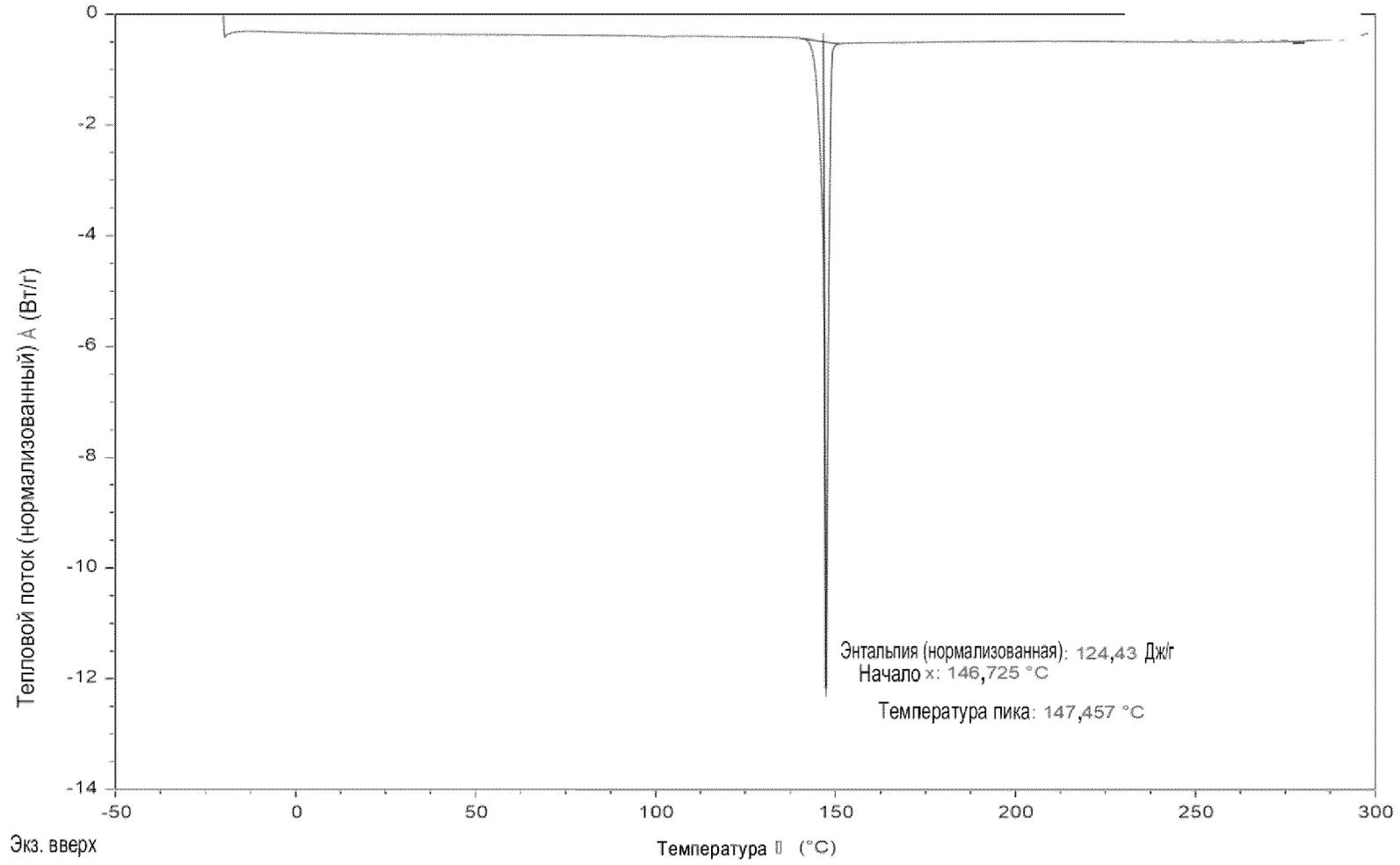
ФИГУРА 1С



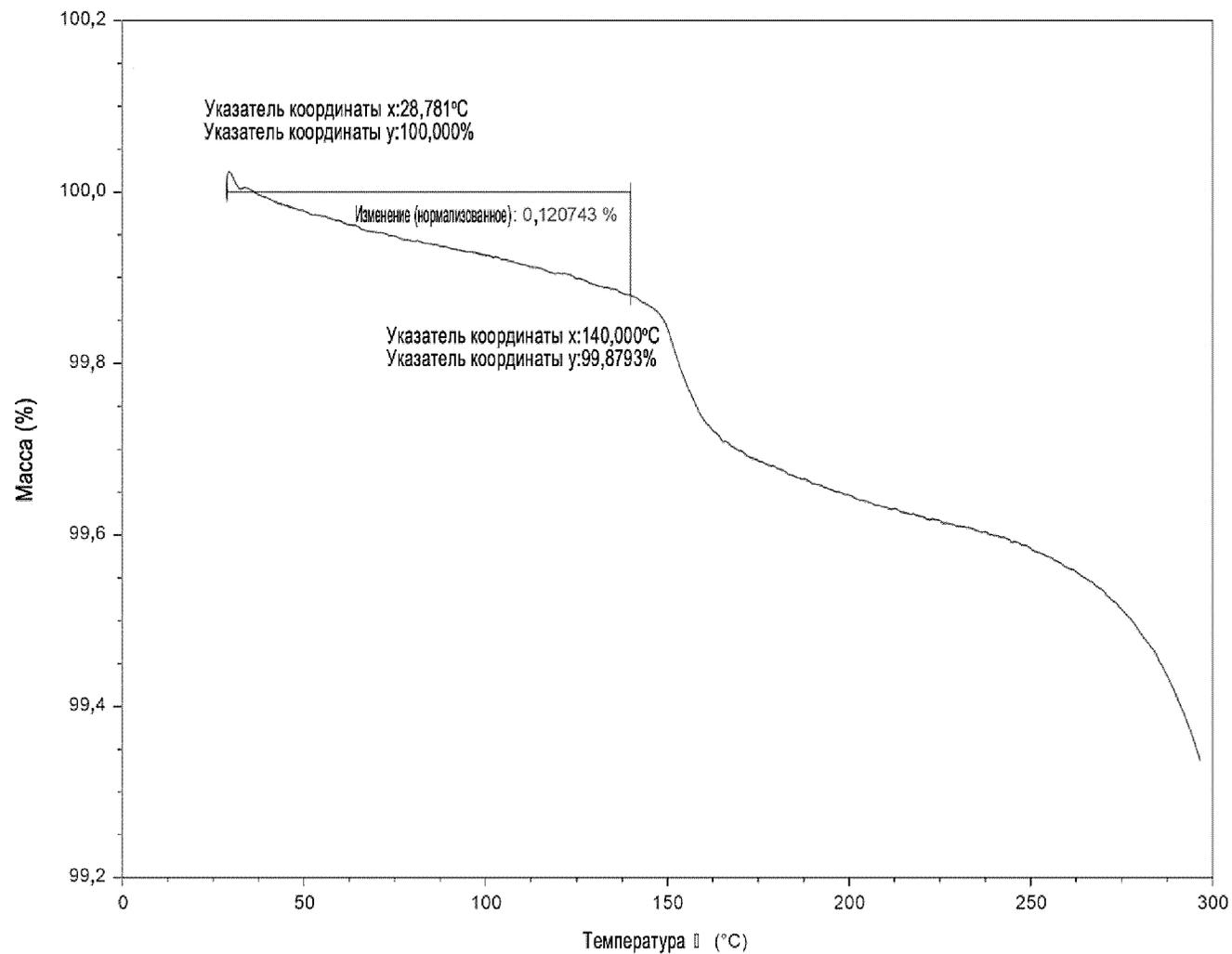
ФИГУРА 2А



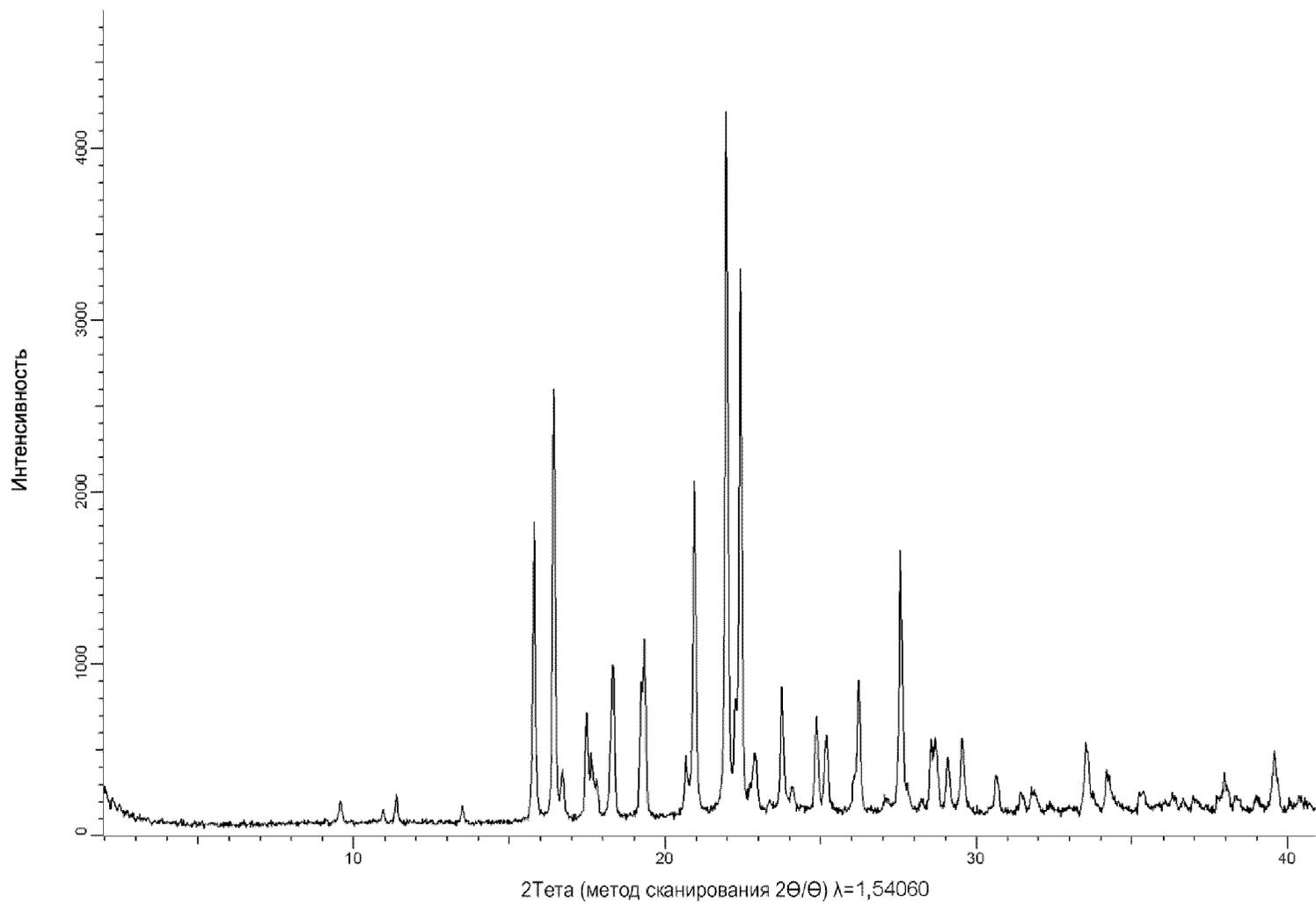
ФИГУРА 2В



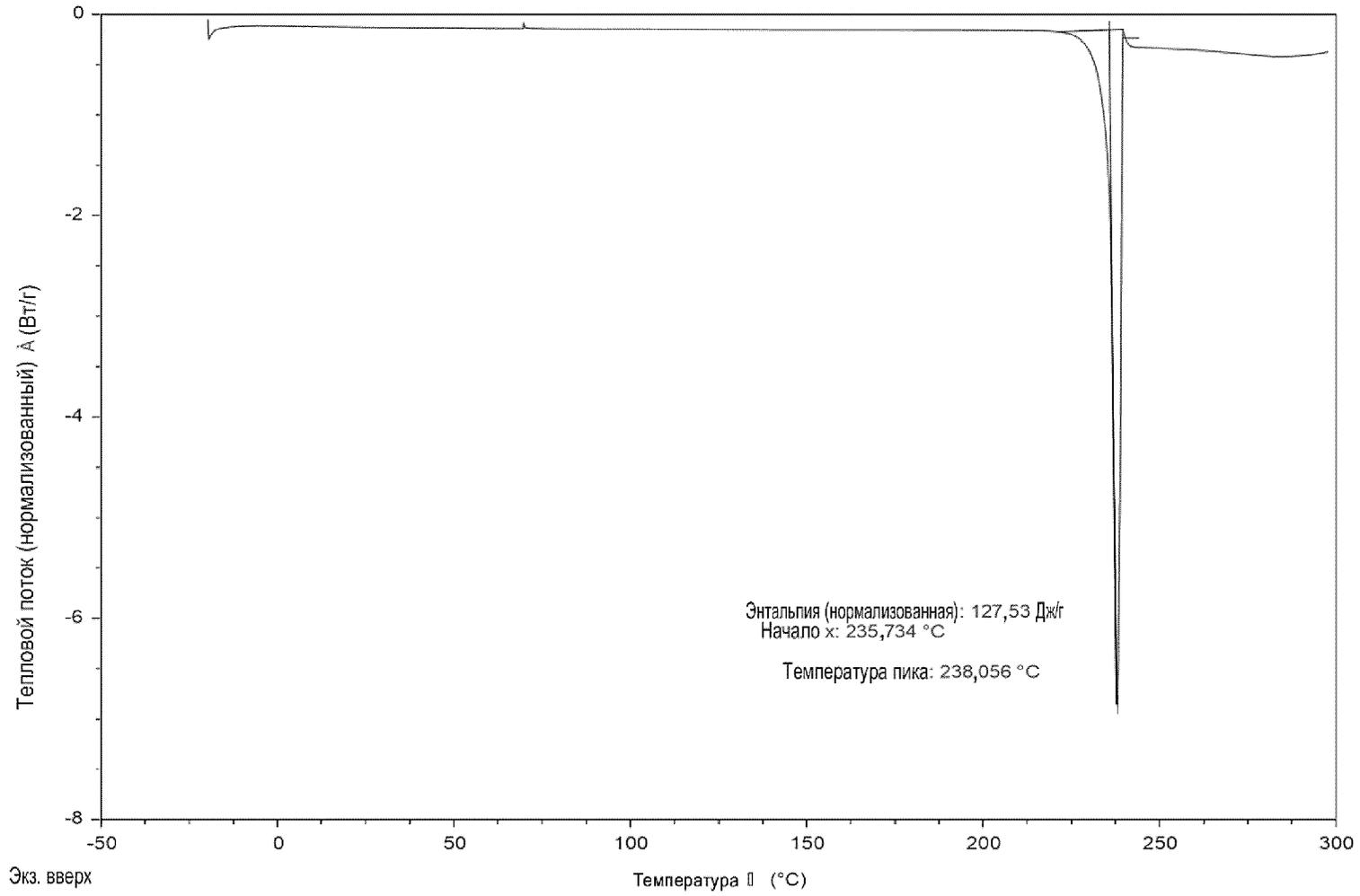
ФИГУРА 2С



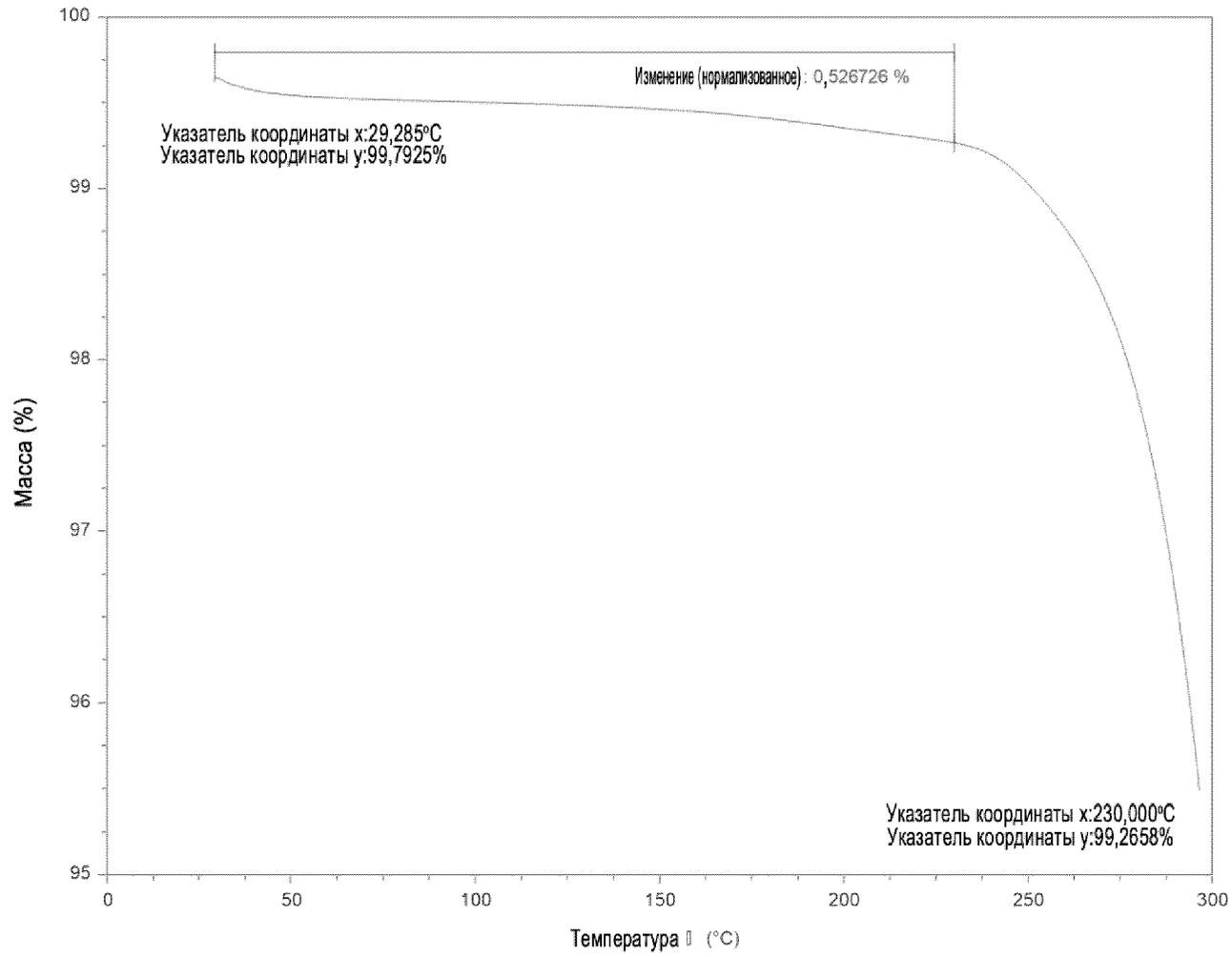
ФИГУРА 3А



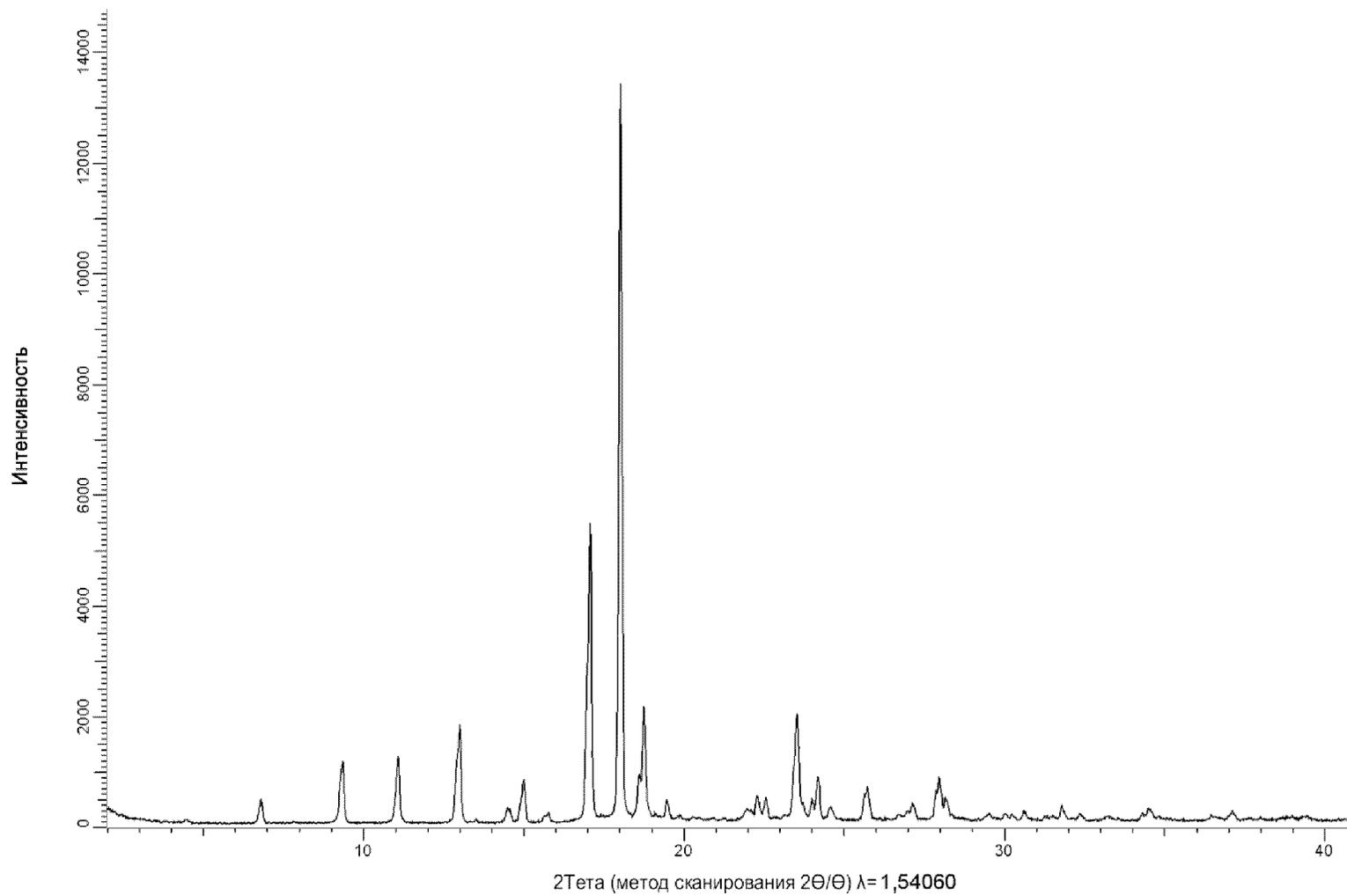
ФИГУРА 3В



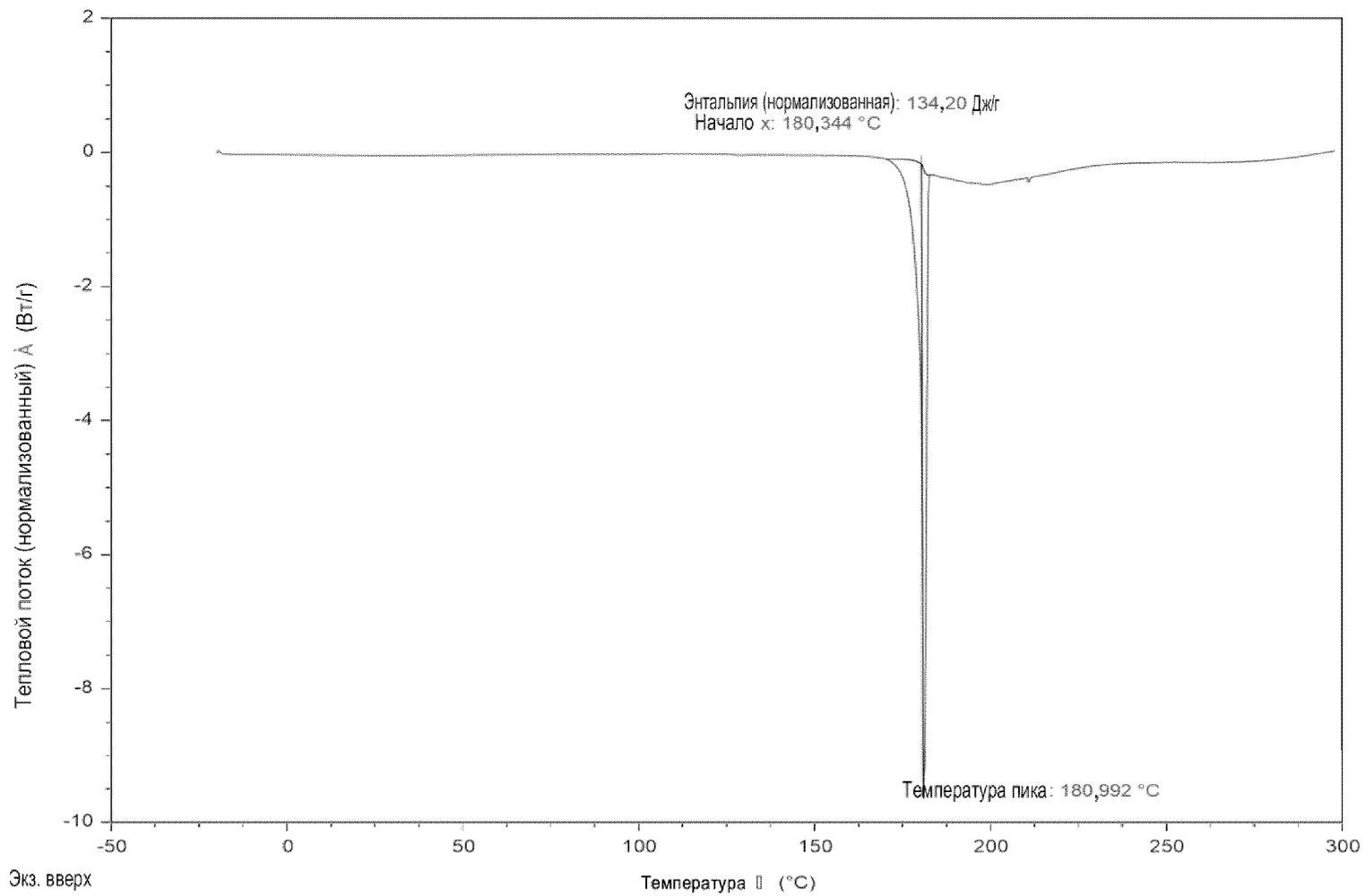
ФИГУРА 3С



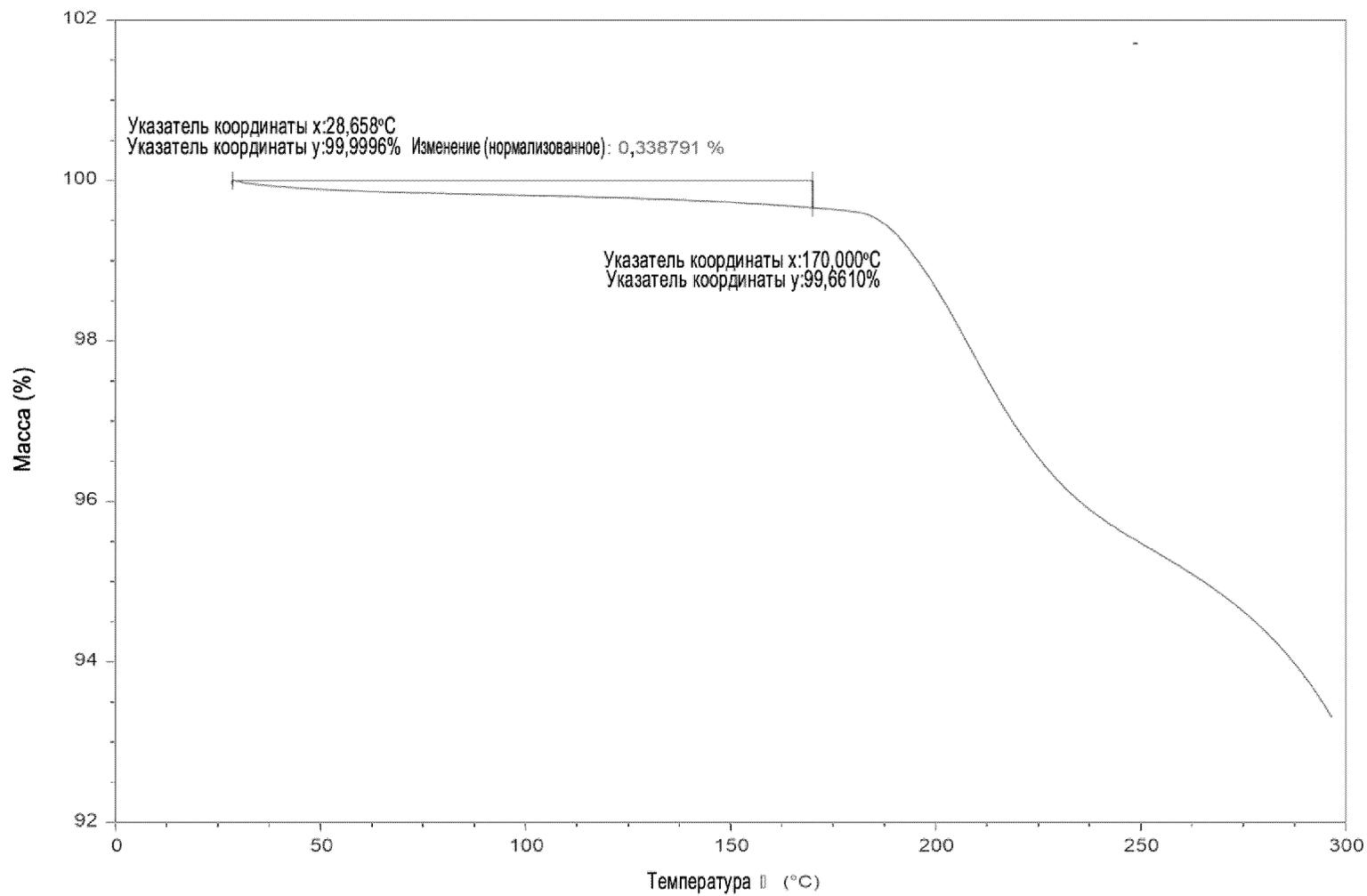
ФИГУРА 4А



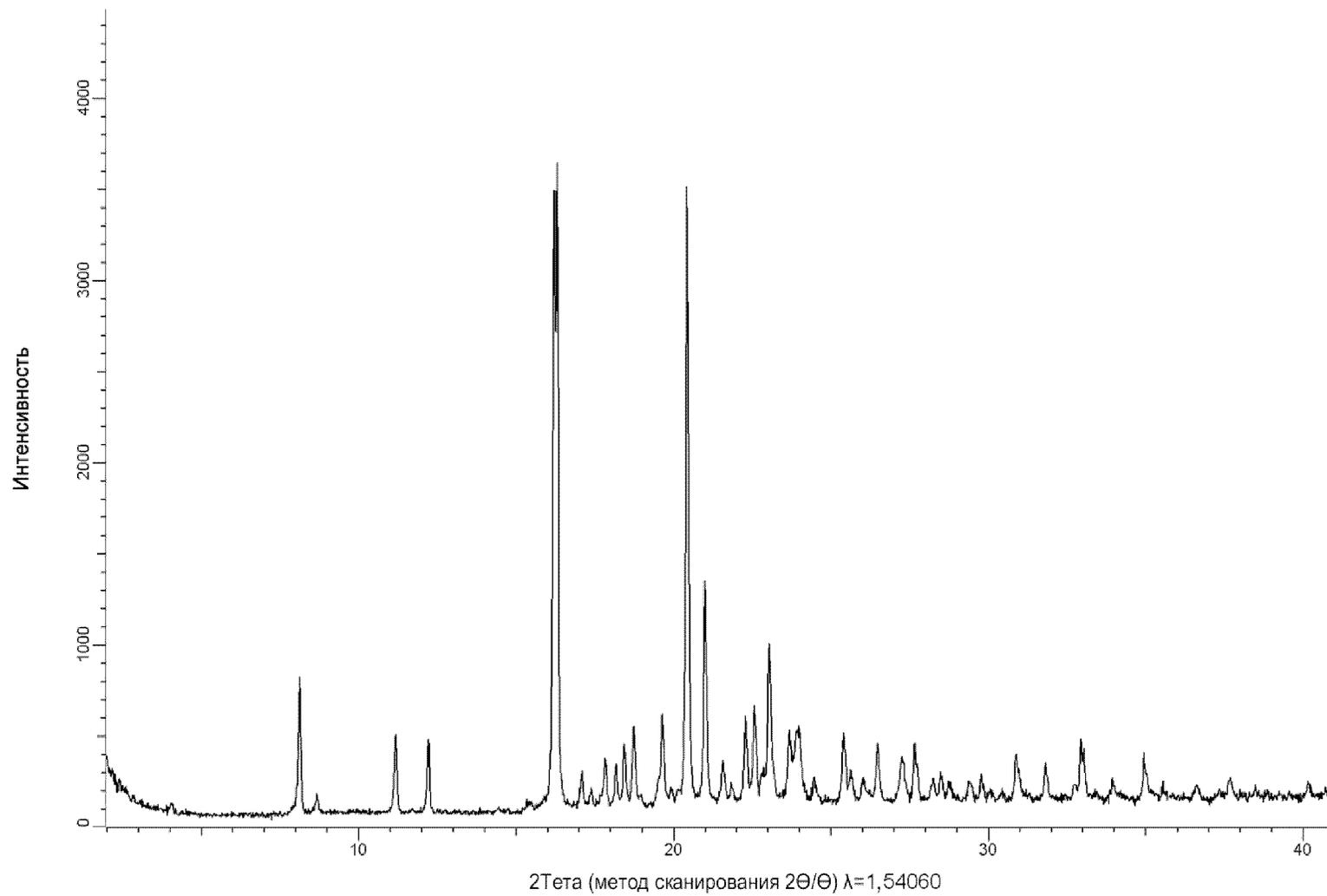
ФИГУРА 4В



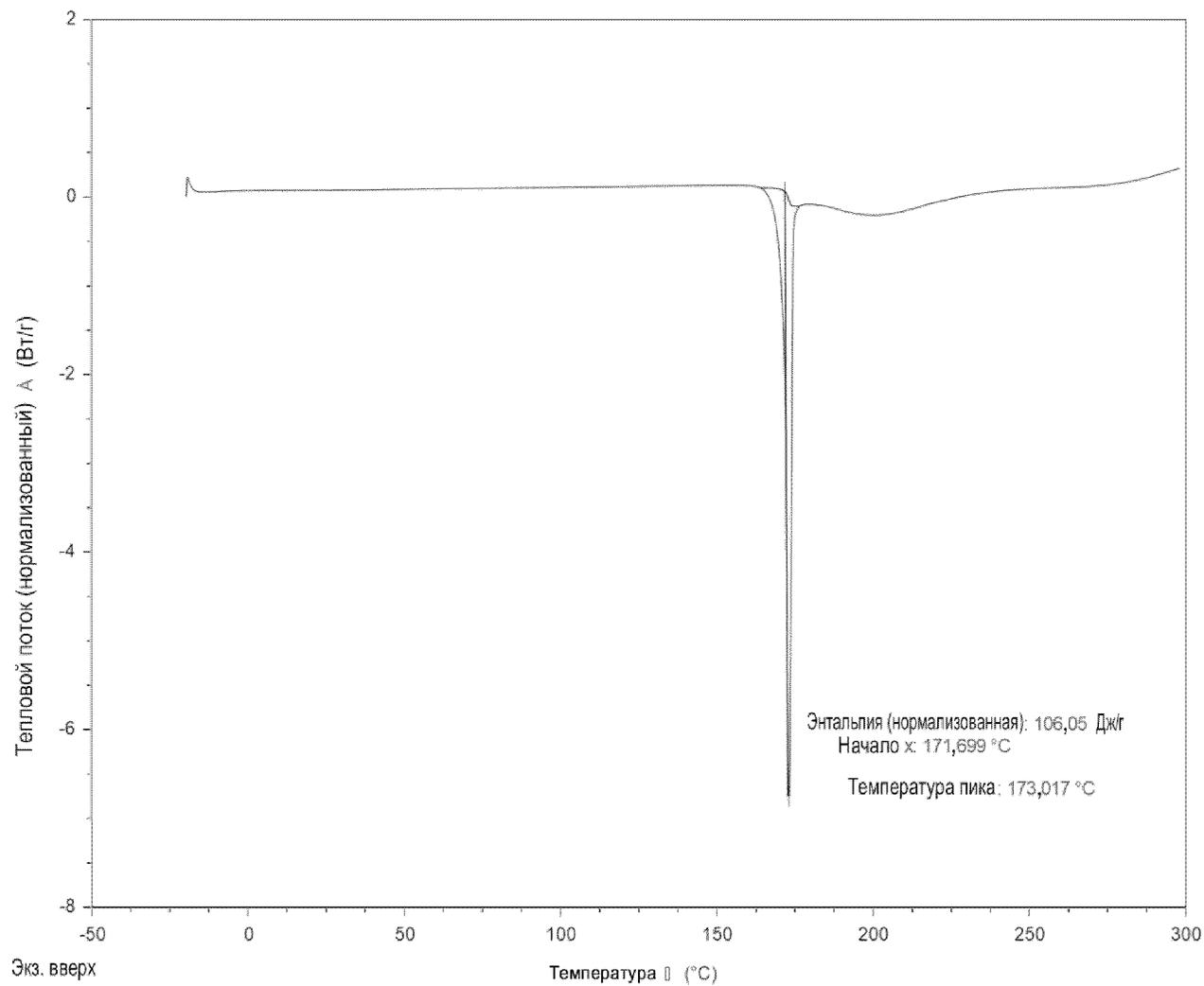
ФИГУРА 4С



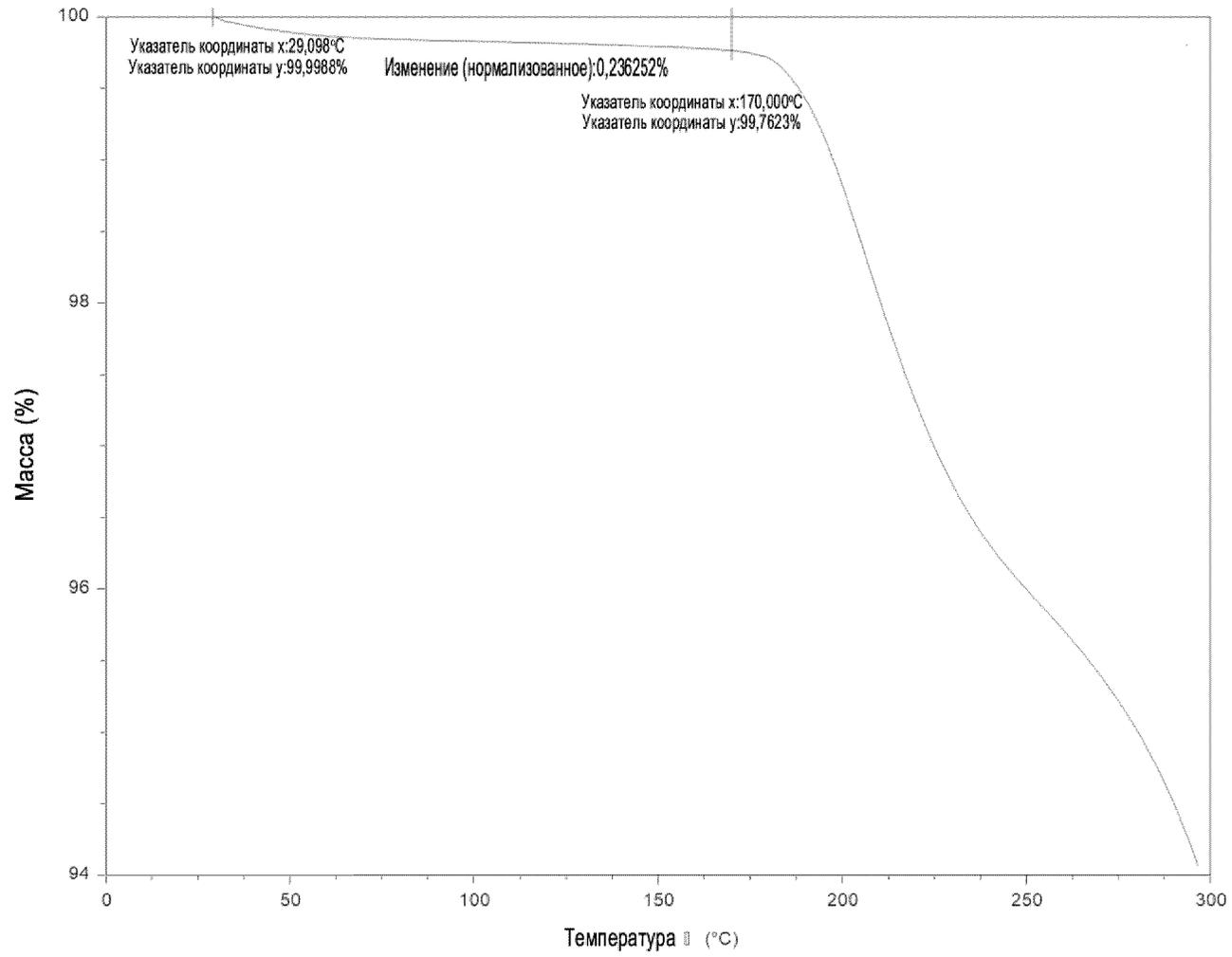
ФИГУРА 5А



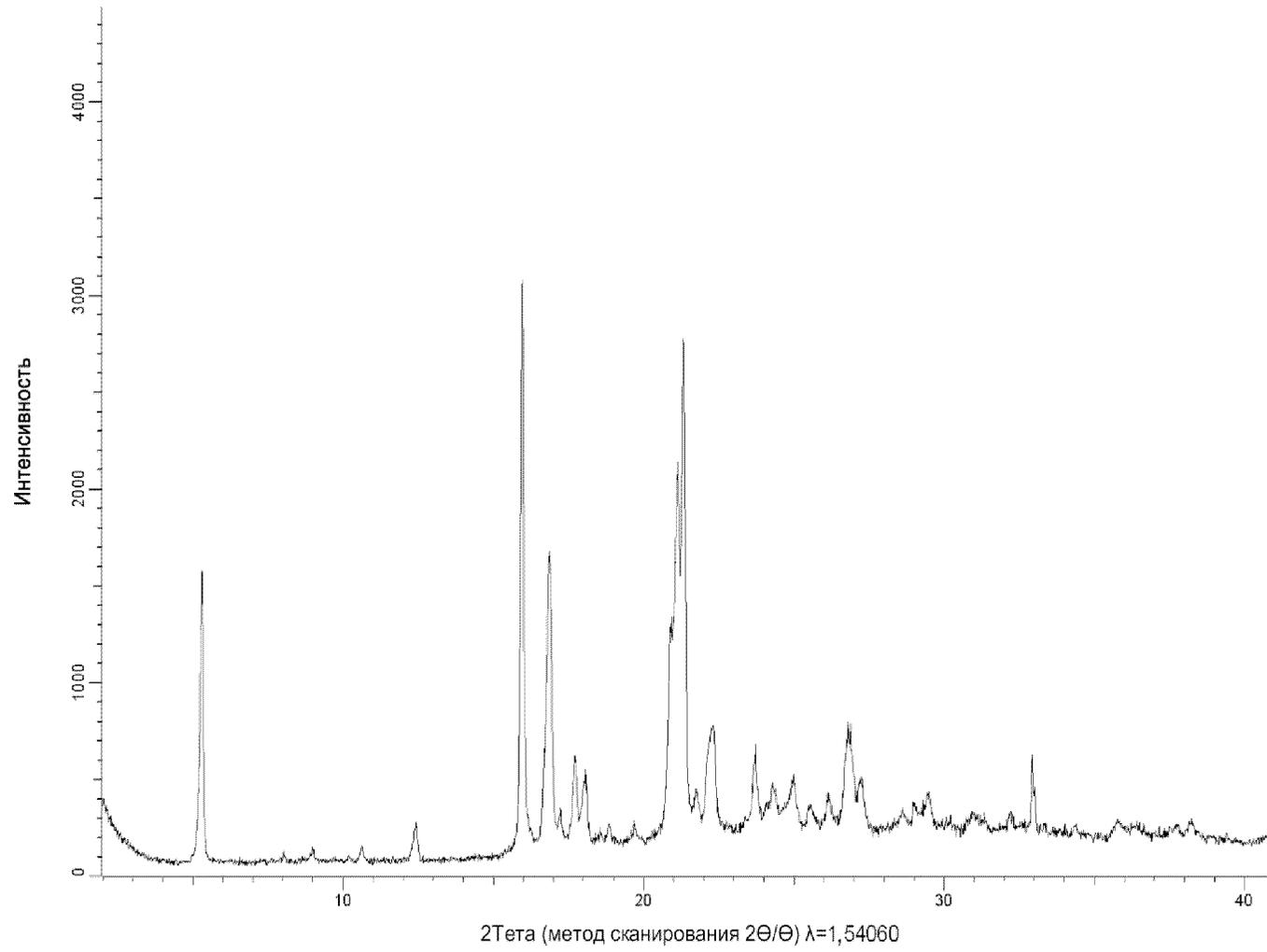
ФИГУРА 5В



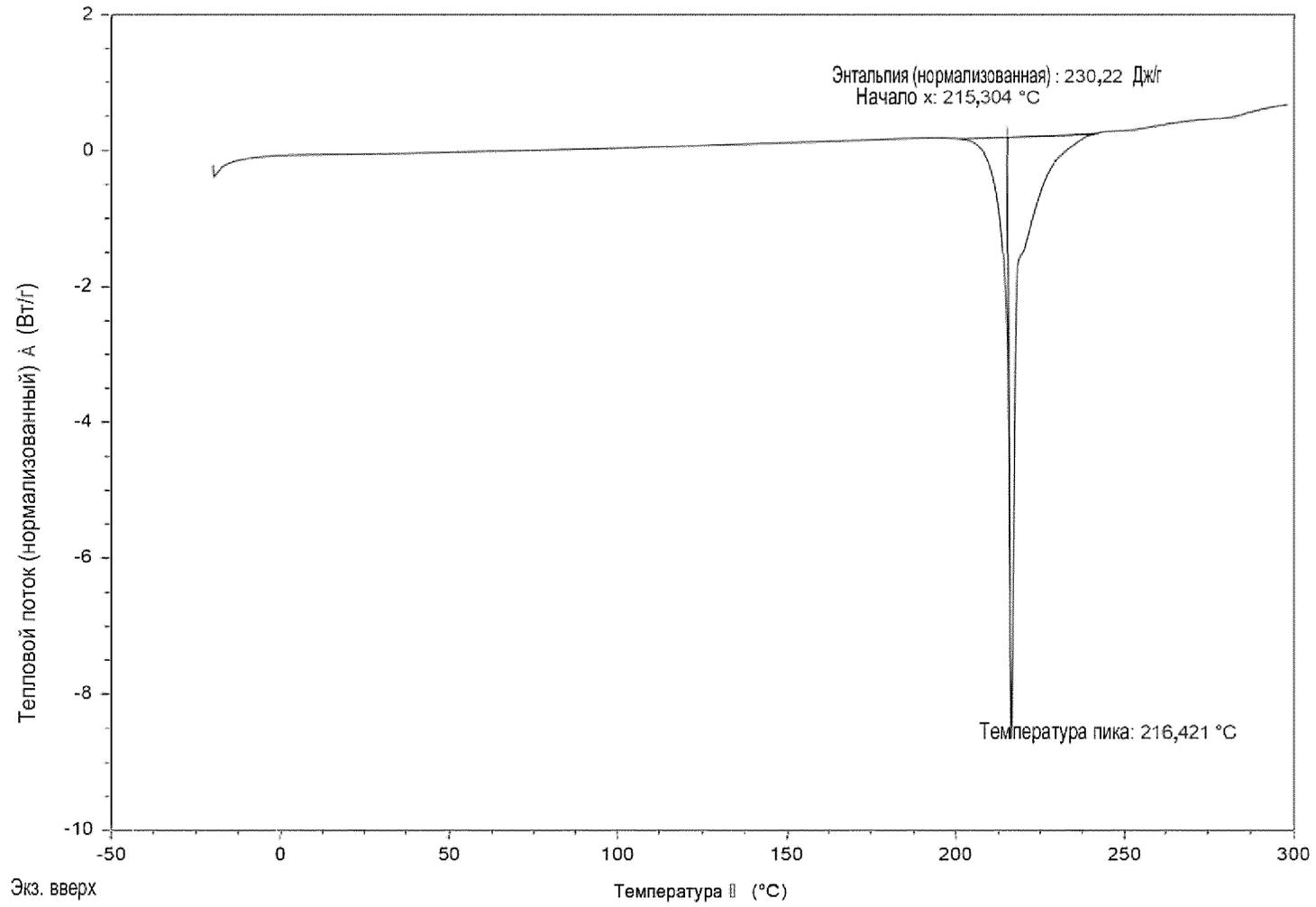
ФИГУРА 5С



ФИГУРА 6А



ФИГУРА 6В



ФИГУРА 6С

