



УКРАЇНА

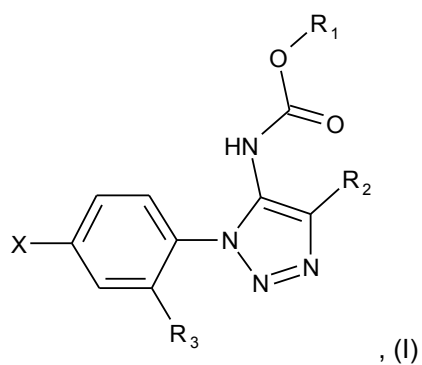
(19) **UA** (11) **110310** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)**C07D 249/06** (2006.01)**C07D 249/14** (2006.01)**A61K 31/4192** (2006.01)**A61K 31/4196** (2006.01)**A61P 29/00****A61P 37/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2015 00426	(72) Винахідник(и):	Гебріель Стівен Дімс (US), Гамільтон Метью Майкл (US), Цянь Імін (US), Сіддурі Ачютарао (US)
(22) Дата подання заявки:	17.06.2013	(73) Власник(и):	Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.12.2015	(74) Представник:	Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/661,953	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2012/078593 A2; 14.06.2012 WO 2011/159550 A2; 22.12.2011 WO 2011/159633 A1; 22.12.2011 WO 2012/138648 A1; 11.10.2012 WO 2013/025733 A1; 21.02.2013 Swaney J.S. et al.: "Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of an oral lysophosphatidic acid type 1 receptor-selective antagonist" // JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 2011, vol. 336, no. 3, p. 693-700 Swaney J.S. et al.: "A novel, orally active LPA1 receptor antagonist inhibits lung fibrosis in the mouse bleomycin model", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 2010, vol. 160, no. 7, p. 1699-1713. Yimin Q. et al.: "Discovery of Highly Selective and Orally Active Lysophosphatidic Acid Receptor-1 Antagonists with Potent Activity on Human Lung Fibroblasts", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2012, vol. 55, no. 17, p. 7920-7939.
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	20.06.2012		
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.04.2015, Бюл.№ 8		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.12.2015, Бюл.№ 23		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2013/062463, 17.06.2013		

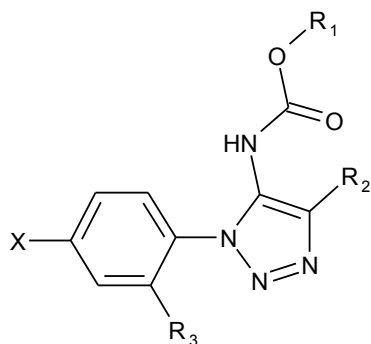
(54) СПОЛУКИ N-АРИЛТРИАЗОЛУ ЯК АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ ЛІЗОФОСФАТИДНОЇ КИСЛОТИ (LPAR)**(57) Реферат:**

Запропоновані сполуки формули (I):

UA 110310 C2



а також їх фармацевтично прийнятні солі, в яких замісники є такими, як розкрито в описі винаходу. Зазначені сполуки і фармацевтичні композиції, що містять зазначені сполуки, корисні для лікування запальних захворювань і розладів, таких як, наприклад, фіброз легенів.



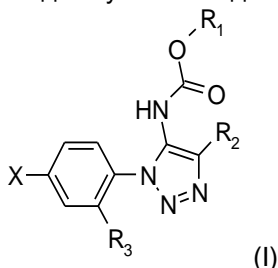
Даний винахід відноситься до органічних сполук, корисних для лікування та/або профілактики у ссавців запального захворювання або розладу, зокрема, до сполук N-арилтриазолу, їх одержання, фармацевтичних композицій, що їх містять, та їх застосування як антагоністів лізофосфатидної кислоти (LPA).

5 LPA є сімейством біологічно активних фосфоліпідів, які діють як медіатор ростового фактора за рахунок взаємодії з рецепторами LPA, що належать до сімейства рецепторів, зв'язаних з G-білком (GPCR). Дане сімейство ліпідів має довгі насичені (наприклад C18:0 або C16:0) або ненасичені (C18:1 або C20:4) вуглецеві ланцюги, приєднані до гліцерину за допомогою ефірного зв'язку. У біологічних системах LPA синтезується в ході багатостадійних процесів за участю ферментів, через де-етерифікацію мембранних фосфоліпідів. До ферментів, що беруть участь в синтезі LPA, відносяться лізофосфоліпаза D (lysoPLD), аутотаксин (ATX), фосфоліпаза A1 (PLA1), фосфоліпаза A2 (PLA2) і ацилгліцеринкіназа (AGK) (British J. of Pharmacology 2012, 165, 829-844).

15 Було ідентифіковано щонайменше шість рецепторів LPA (LPAR1-6). Сигнальний шлях LPA викликає широкий спектр біологічних відгуків в багатьох клітинах різних типів, які можуть приводити до клітинного зростання, клітинної проліферації, клітинної міграції і клітинного скорочення. Активація LPA-шляху зв'язана з багатьма захворюваннями, включаючи рак, алергічне запалення дихальних шляхів, а також фіброз нирок, легенів і печінки. Таким чином, націлювання на рецептори LPA або метаболічні ферменти LPA може давати нові підходи до лікування істотних з медичної точки зору захворювань, що включають психоневрологічні розлади, невропатичний біль, безпліддя, серцево-судинні захворювання, запалення, фіброз і рак (Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2010, 50, 157-186; J. Biochem. 2011, 150, 223-232).

20 Фіброз є результатом неконтрольованого процесу заліковування тканини, який веде до надмірного накопичення позаклітинного матриксу (ECM). Недавно було зроблено повідомлення про те, що у пацієнтів з ідіопатичним пневмосклерозом (IPF) спостерігається над-експресія рецептора LPA1. Миші, нокаутовані по рецептору LPA1, були захищені від індукованого блеоміцином фіброзу легенів (Nature Medicine 2008, 14, 45-54). Таким чином, антагонізм рецептора LPA1 може бути корисний для лікування фіброзу, наприклад фіброзу нирок, фіброзу легенів, фіброзу артерій і системного склерозу.

30 В одному втіленні даного винаходу запропоновано сполуку загальної формули (I):



де:

35 R₁ позначає нижчий алкіл або інданіл, причому зазначений нижчий алкіл незаміщений або заміщений циклоалкілом, незаміщеним фенілом або фенілом, заміщеним галогеном або групою -CF₃;

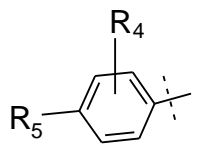
R₂ позначає водень або нижчий алкіл;

R₃ позначає водень, фтор або -OCH₃;

40 X позначає циклоалкілоцтову кислоту або

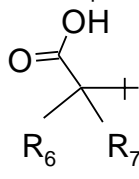
R₄ позначає водень або галоген;

R₅ позначає водень,



ціаногрупу,

тетразолциклопропіл,



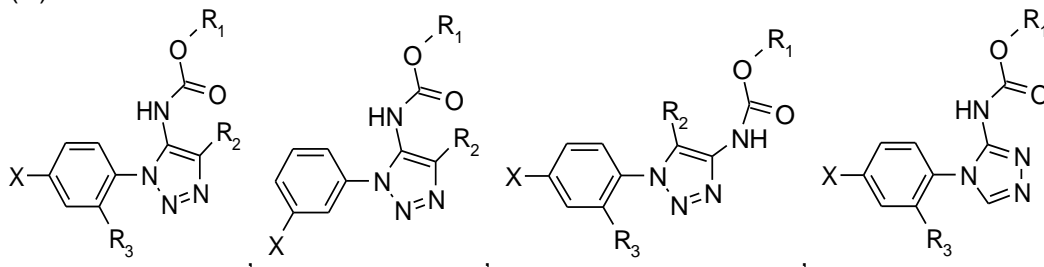
метансульфоніламінокарбонілциклопропіл або

R₆ і R₇ позначають незалежно один від одного водень або нижчий алкіл; або

R₆ і R₇, спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалکیلну групу

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку загальної формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic):



(I) (Ia) (Ib) (Ic)

де:

R₁ позначає нижчий алкіл або інданіл, причому зазначений нижчий алкіл незаміщений або заміщений циклоалкілом, незаміщеним фенілом або фенілом, заміщеним галогеном або -CF₃;

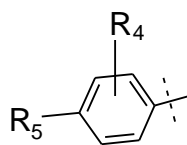
R₂ позначає водень або нижчий алкіл;

R₃ позначає водень, фтор або -OCH₃;

X позначає циклоалкілоцтову кислоту або

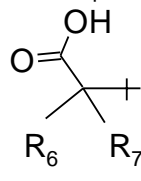
R₄ позначає водень або галоген;

R₅ позначає водень,



ціаногрупу,

тетразолциклопропіл,

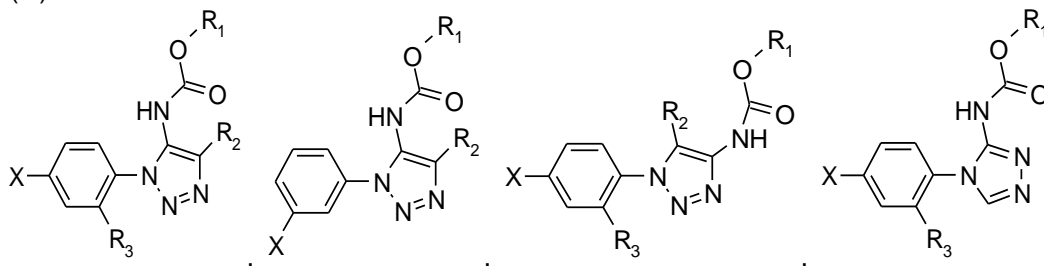


метансульфоніламінокарбонілциклопропіл або

R₆ і R₇ позначають незалежно один від одного водень або нижчий алкіл; або

R₆ і R₇, спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалکیلну групу або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку загальної формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic):



(I) (Ia) (Ib) (Ic)

де:

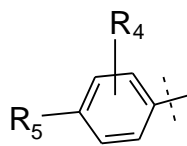
R₁ позначає нижчий алкіл або інданіл, причому зазначений нижчий алкіл незаміщений або заміщений циклоалкілом, незаміщеним фенілом або фенілом, заміщеним галогеном або -CF₃;

R₂ позначає водень або нижчий алкіл;

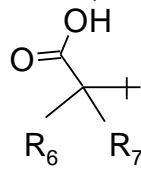
R₃ позначає водень, фтор або -OCH₃;

X позначає циклоалкілоцтову кислоту або

R₄ позначає водень або галоген;



R₅ позначає водень, ціаногрупу, тетразолциклопропіл,



метансульфоніламінокарбонілциклопропіл або

R₆ і R₇ позначають незалежно один від одного водень, нижчий алкіл або нижчий алкеніл; або R₆ і R₇, спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільну групу або її фармацевтично прийнятні солі.

Ще в одному втіленні даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що включає терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) і терапевтично інертний носій.

Ще в одному втіленні даного винаходу запропонований спосіб лікування або профілактики фіброзу легенів, що включає стадію введення терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I) пацієнтові, який цього потребує.

Всі документи, на які нижче дані посилання або на яких заснований даний опис, явним чином включені в зміст даної заявки за допомогою посилання.

Якщо не вказане інше, нижче наступні спеціальні терміни мають розкриті далі значення.

У даному тексті термін "алкіл", окремо або в комбінації з іншими групами, означає моновалентний насичений аліфатичний вуглеводневий радикал з розгалуженим або лінійним ланцюгом, що включає від одного до двадцяти атомів вуглецю, переважно від одного до шістнадцяти атомів вуглецю, переважніше, від одного до десяти атомів вуглецю.

Термін "нижчий алкіл", окремо або в комбінації з іншими групами, означає алкільний радикал з розгалуженим або лінійним ланцюгом, що включає від одного до дев'яти атомів вуглецю, переважно від одного до шести атомів вуглецю, переважніше від одного до чотирьох атомів вуглецю. Цей термін далі розкритий прикладами таких радикалів, як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, 3-метилбутил, н-гексил, 2-етилбутил і т. п.

Термін "циклоалкіл" означає моновалентний моно- або полікарбоциклічний радикал, що включає від трьох до десяти, переважно від трьох до шести атомів вуглецю. Цей термін далі розкритий прикладами таких радикалів, як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборніл, адамантил і т. п. У переважному втіленні "циклоалкільні" групи можуть не обов'язково містити один, два, три або чотири заступники, при цьому мається на увазі, що зазначені заступники не заміщені у свою чергу далі. Кожен заступник може незалежно бути алкілом, алкоксигрупою, галогеном, аміногрупою, гідроксилом або киснем (O=), якщо не вказане інше. Приклади циклоалкільних груп включають, без обмеження, можливо заміщений циклопропіл, можливо заміщений циклобутил, можливо заміщений циклопентил, можливо заміщений циклопентеніл, можливо заміщений циклогексил, можливо заміщений циклогексилен, можливо заміщений циклогептил і т. п., або такі, які наведені в конкретних прикладах в даному описі.

Термін "гетероциклоалкіл" означає моно- або поліциклічне алкільне кільце, в якому один, два або три з кілець атома вуглецю заміщені гетероатомом, таким як N, O або S. Прикладами гетероциклоалкільних груп є, без обмеження, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, піперидиніл, піролідиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, 1,3-діоксаніл і т. п. Гетероциклоалкільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними, і можуть приєднуватися за допомогою свого вуглецевого каркаса або за рахунок свого(їх) гетероатома(ів), де це можливо, при цьому мається на увазі, що зазначені заступники у свою чергу не заміщені далі.

Термін "арил" означає ароматичний моно- або полікарбоциклічний радикал, що включає від 6 до 12 атомів вуглецю, зокрема щонайменше одне ароматичне кільце. Приклади таких груп включають, без обмеження, феніл, нафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафталін, 1,2-дигідронафталін, інданіл, 1H-інденіл і т. п.

Термін "гетероарил" означає ароматичний моно- або поліциклічний радикал, що включає від 5 до 12 атомів, містить щонайменше одне ароматичне кільце, що включає один, два або три кільцеві гетероатоми, вибрані з N, O, і S, при цьому залишені атоми кільця є атомами C. Приклади таких груп включають, без обмеження, піридин, тіазол і піраніл.

Алкільна, нижча алкільна, арильна і гетероарильна групи, описані вище, можуть незалежно містити один, два або три заступники, при цьому мається на увазі, що зазначені заступники у свою чергу не заміщені далі. Заступники можуть включати, наприклад, галоген, нижчий алкіл -CF₃, -SO₂CH₃, алкоксигрупу, -C(O)CH₃, -OH, -SCH₃ и -CH₂CH₂OH.

Використовуваний в даному тексті термін "алкокси" позначає алкіл-O-; а термін "алкоїл" означає алкіл-CO-. Алкоксигрупи-замісники або алкокси-містять групи-заступники можуть бути

заміщені, наприклад, однією або більше алкільними групами, при цьому мається на увазі, що зазначені заступники у свою чергу не заміщені далі.

Використовуваний в даному тексті термін "галоген" означає радикал фтору, хлору, броду або йоду, переважно радикал фтору, хлору або броду, і переважніше радикал фтору або хлору.

Сполуки формули I можуть містити один або більше асиметричних атомів вуглецю і можуть існувати у формі оптично чистих енантіомерів, сумішей енантіомерів, таких як, наприклад, рацемати, оптично чисті діастереомери, суміші діастереомерів, діастереомерні рацемати або суміші діастереомерних рацематів. Оптично активні форми можна одержати, наприклад, розділенням рацематів, шляхом асиметричного синтезу або за допомогою асиметричної хроматографії (хроматографії з хіральними абсорбентами або елюентом). Даний винахід охоплює всі такі форми.

У даному тексті термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає будь-яку фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули (I). Солі можна одержати за участю фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот і основ, включаючи неорганічні і органічні кислоти і основи. Такі кислоти включають, наприклад, оцтову, бензолсульфонову, бензойну, камфорсульфонову, лимонну, етенсульфонову, дихлороцтову, мурашину, фумарову, глюконову, глутамінову, гіпурову, бромоводневу, хлороводневу, ізетіонову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдальну, метансульфонову, муцинову, азотну, щавлеву, памоеву, пантотенову, фосфорну, янтарну, сірчану, винну, п-толуолсульфонову і т. п. Особливо переважними є фумарова, хлороводнева, бромоводнева, фосфорна, янтарна, сірчана і метансульфонова кислота. Прийнятні солі, одержані за участю основи, включають солі лужних металів (наприклад натрію, калію), лужно-земельних металів (наприклад кальцію, магнію) і солі алюмінію.

При здійсненні способу за даним винаходом ефективна кількість будь-якої сполуки за даним винаходом, або поєднання будь-якої із сполук за даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, вводять будь-яким стандартним і прийнятним способом, відомим в даній області техніки, як окремо, так і в поєднанні. Таким чином, сполуки або композиції можна вводити перорально (наприклад, через щокрову порожнину), сублінгвально, парентерально (наприклад, внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно), ректально (наприклад, за допомогою супозиторіїв або промивань), трансдермально (наприклад, шляхом шкірної електропорації) або інгаляцією (наприклад, за допомогою аерозолів), а також у формах з твердим, рідким або газоподібним дозуванням, включаючи таблетки і суспензії. Введення можна проводити у вигляді одиничної дозованої лікарської форми в тривалій терапії або терапії одноразовою дозою, за розсудом. Терапевтична композиція може також бути у формі масляної емульсії або дисперсії у поєднанні з ліпофільною сіллю, такою як сіль памоевої кислоти, або у формі біодеградуваної композиції з пролонгованим вивільненням для підшкірного або внутрішньом'язового введення.

Корисні фармацевтичні носії, використовувані для виготовлення композицій, можуть бути твердими, рідкими або газоподібними. Таким чином, композиції можуть мати форму таблеток, пілюль, капсул, супозиторіїв, порошків, покритих кишково-розчинною оболонкою або інших захищених лікарських форм (наприклад, пов'язаних з іонообмінними смолами або упакованих в ліпідно-білкові везикули), форм з пролонгованим вивільненням, розчинів, суспензій, еліксирів, аерозолів і т. п. Носій можна вибирати з різних видів масел, включаючи мінеральне, тварине, рослинне або синтетичне, наприклад, арахісове масло, соєве масло, мінеральне масло, кунжутне масло і т. п. Переважними рідкими носіями є вода, фізіологічний розчин, водна декстроза і гліколі, в т.ч. (у разі ізотонічних з кров'ю складів) для розчинів, що ін'єктуються. Наприклад, лікарські форми для внутрішньовенного введення включають стерильні водні розчини діючої(их) речовини(н), які виготовляють шляхом розчинення твердого(их) діючої(их) речовини(н) у воді з одержанням водного розчину і подальшої стерилізації розчину. Відповідні фармацевтичні ексципієнти включають крохмаль, целюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, желатин, мальтозу, рис, муку, крейду, силікагель, стеарат магнію, стеарат натрію, гліцерин моностеарат, хлорид натрію, сухе знежирене молоко, гліцерин, пропіленгліколь, воду, етанол і т. п. У такі композиції можна вводити стандартні фармацевтичні добавки, наприклад консерванти, стабілізатори, зволожуючі агенти і емульгатори, солі для варіювання осмотичного тиску, буфери і т. п. Прийнятні фармацевтичні носії та їх лікарські форми описані в наступному джерелі: Remington's Pharmaceutical Sciences (E. W. Martin). Такі композиції у будь-якому випадку міститимуть ефективну кількість діючої речовини разом з відповідним носієм, для забезпечення належної форми дозування для належного введення реципієнтові.

Доза сполуки за даним винаходом залежить від ряду факторів, таких як, наприклад, спосіб введення, вік і маса тіла суб'єкта, а також стан суб'єкта, якому проводять лікування, і зрештою, вона буде визначена лікарем-куратором і ветеринаром. На таку кількість діючої речовини,

визначену лікарем-куратором або ветеринаром, дано посилання в даному тексті, а також у формулі винаходу, під терміном "терапевтично ефективна кількість". Наприклад, доза сполуки за даним винаходом зазвичай складає в інтервалі приблизно від 1 до 1000 мг на добу. Переважно терапевтично ефективною кількістю є кількість приблизно від 1 мг до 500 мг на добу.

5 В одному втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де R_1 позначає диметилпропіл, бутил або ізопропіл.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де R_1 позначає нижчий алкіл, заміщений циклоалкіл, незаміщений феніл або феніл, заміщений галогеном або - CF_3 .

10 В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де R_1 позначає - $CH(CH_3)$ -феніл, - $CH(CH_3)$ -фторфеніл, - $CH(CH_3)$ -трифторметилфеніл, етилциклопропіл або етилциклобутил.

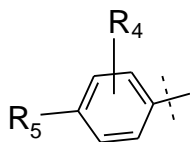
В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де R_2 позначає нижчий алкіл.

15 В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де R_2 позначає метил.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де R_3 позначає водень.

20 В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де X позначає циклогексаноїдову кислоту.

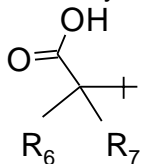
В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де X позначає



В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де R_4 позначає водень або фтор.

25 В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де R_5 позначає водень, ціаногрупу, тетразолциклопропіл або метансульфоніламінокарбонілциклопропіл.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де R_5 позначає

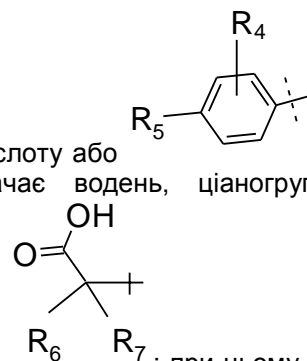


30 В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де R_6 і R_7 позначають незалежно один від одного водень або метил.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), де R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропілну групу.

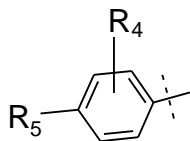
35 В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку загальної формули (I), де R_1 позначає нижчий алкіл або інданіл, причому зазначений нижчий алкіл незаміщений або заміщений циклоалкілом або незаміщеним фенілом; R_2 позначає водень або нижчий алкіл; R_3

позначає водень, фтор або - OCH_3 ; X позначає циклоалкілоїдову кислоту або ; при цьому R_4 позначає водень або галоген, а R_5 позначає водень, ціаногрупу,

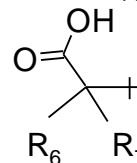


40 тетразолциклопропіл, метансульфоніламінокарбонілциклопропіл або ; при цьому R_6 і R_7 позначають незалежно один від одного водень або нижчий алкіл; або R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкілну групу, або їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку загальної формули (I), де R_1 позначає нижчий алкіл, заміщений незаміщеним фенілом; R_2 позначає водень або нижчий алкіл; R_3 позначає водень, фтор або $-OCH_3$; X позначає циклоалкілоцтову кислоту або

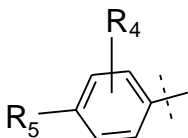


; при цьому R_4 позначає водень або галоген, а R_5 позначає водень, ціаногрупу,



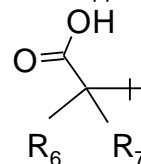
- 5 тетразолциклопропіл, метансульфоніламінокарбонілциклопропіл або ; при цьому R_6 і R_7 позначають незалежно один від одного водень або нижчий алкіл; або R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалکیلну групу; або її фармацевтично прийнятну сіль.

- 10 В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку загальної формули (I), де R_1 позначає нижчий алкіл або інданіл, причому зазначений нижчий алкіл незаміщений або заміщений циклоалкілом, незаміщеним фенілом або фенілом, заміщеним галогеном або $-CF_3$; R_2 позначає етил; R_3 позначає водень, фтор або $-OCH_3$; X позначає циклоалкілоцтову кислоту



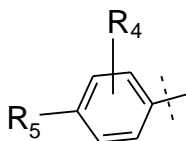
або

; при цьому R_4 позначає водень або галоген, а R_5 позначає водень,



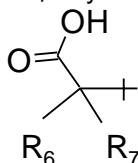
- 15 ціаногрупу, тетразолциклопропіл, метансульфоніламінокарбонілциклопропіл або ; при цьому R_6 і R_7 позначають незалежно один від одного водень або нижчий алкіл; або R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалکیلну групу; або її фармацевтично прийнятну сіль.

- 20 В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку загальної формули (I), де R_1 позначає нижчий алкіл або інданіл, причому зазначений нижчий алкіл незаміщений або заміщений циклоалкілом, незаміщеним фенілом або фенілом, заміщеним галогеном або $-CF_3$; R_2 позначає водень або нижчий алкіл; R_3 позначає водень, фтор або $-OCH_3$; X позначає



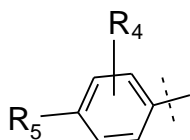
циклоалкілоцтову кислоту або

; при цьому R_4 позначає водень або галоген, а R_5

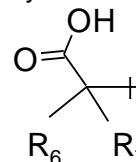


позначає ; при цьому R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалکیلну групу; або її фармацевтично прийнятна сіль.

- 25 В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку загальної формули (I), де R_1 позначає нижчий алкіл, заміщений незаміщеним фенілом; R_2 позначає водень або нижчий алкіл; R_3 позначає водень, фтор або $-OCH_3$; X позначає циклоалкілоцтову кислоту або



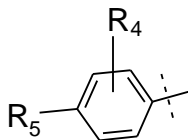
; при цьому R_4 позначає водень або галоген, а R_5 позначає



; при

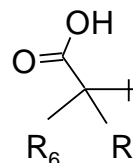
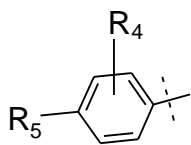
цьому R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільну групу; або її фармацевтично прийнятну сіль.

- В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку загальної формули (I), де R_1 позначає нижчий алкіл або інданіл, причому зазначений нижчий алкіл незаміщений або
 5 заміщений циклоалкілом, незаміщеним фенілом або фенілом, заміщеним галогеном або $-CF_3$; R_2 позначає водень або нижчий алкіл; R_3 позначає водень, фтор або $-OCH_3$; X позначає



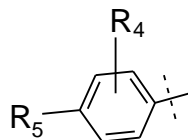
циклоалкілоцтову кислоту або ; при цьому R_4 позначає водень або галоген, а R_5 позначає метансульфоніламінокарбонілциклопропіл; або її фармацевтично прийнятну сіль.

- В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку загальної формули (Ia), де R_1
 10 позначає нижчий алкіл, заміщений незаміщеним фенілом; R_2 позначає нижчий алкіл; X позначає

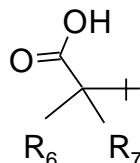


; при цьому R_4 позначає водень, а R_5 позначає водень або R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільну групу; або її фармацевтично прийнятну сіль.

- В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку загальної формули (Ib), де R_1
 15 позначає нижчий алкіл, заміщений незаміщеним фенілом; R_2 позначає нижчий алкіл; R_3

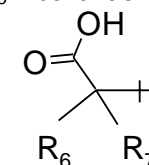
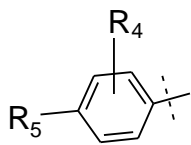


позначає водень; X позначає ; при цьому R_4 позначає водень, а R_5 позначає



; при цьому R_6 і R_7 позначає водень, або ж R_6 і R_7 спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільну групу; або її фармацевтично прийнятну сіль.

- В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку загальної формули (Ic), де R_1
 20 позначає нижчий алкіл, заміщений незаміщеним фенілом; R_3 позначає водень; X позначає



; при цьому R_4 позначає водень, а R_5 позначає спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільну групу; або її фармацевтично прийнятну сіль.

Зокрема сполуки формули (I) включають наступні:

- 25 1-{4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-
циклопропанкарбонова кислота;

{4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтова кислота;

- 30 1-{4'-[5-метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-
циклопропанкарбонова кислота;

{4'-[5-метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтова кислота;

- 1-(4'-{5-[(R)-1-(2-фторфеніл)-етоксикарбоніламіно]-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-
циклопропанкарбонова кислота;

- 35 1-(4'-{4-метил-5-[(R)-1-(2-трифторметил-феніл)-етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл}-
біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота;

- 1-(4'-{4-метил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл}-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота;
 1-(4'-[5-((R)-індан-1-ілоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота;
 5 1-(4'-[5-((R)-1,2-диметилпропоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота;
 1-(4'-[5-((R)-втор-бутоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота;
 10 1-(4'-(5-ізопропоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота;
 1-(4'-[5-(1-циклопропілетоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота;
 1-(4'-[5-(1-циклобутилетоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота;
 15 1-(4'-(5-трет-бутоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота;
 1-(3-фтор-4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота;
 1-(3'-метокси-4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота;
 20 1-(4'-[4-етил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота;
 {4'-[4-етил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтова кислота;
 25 1-(4'-{4-етил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл}-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота;
 {4'-[4-етил-5-((R)-1-(3-трифторметилфенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтова кислота;
 1-(4'-[5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота;
 30 {4'-[5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтова кислота;
 2-метил-2-(4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-пропіонова кислота;
 (R)-1-(4'-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)біфеніл-3-іл)циклопропанкарбонова кислота;
 35 1-(3'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота;
 {3'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтова кислота;
 40 (R)-1-фенілетиловий ефір (3-біфеніл-4-іл-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл)-карбамінової кислоти;
 (R)-1-фенілетиловий ефір [3-(4'-ціанобіфеніл-4-іл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти;
 (R)-1-фенілетил-1-(4'-(1-(1H-тетразол-5-іл)циклопропіл)біфеніл-4-іл)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ілкарбамат;
 45 (R)-1-фенілетиловий ефір {3-[4'-(1-метансульфоніламінокарбонілциклопропіл)-біфеніл-4-іл]-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл}-карбамінової кислоти;
 1-(4'-[3-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,4]триазол-4-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота;
 50 (R)-1-(4'-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)біфеніл-4-іл)циклобутанова кислота;
 (R)-2-(4'-[4-метил-5-((1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-пент-4-енова кислота;
 (R)-2-(4-(4-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)циклогексил)оцтова кислота; або
 55 (R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етиловий ефір {3-[4'-(1-метансульфоніламінокарбонілциклопропіл)-біфеніл-4-іл]-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули (I) для застосування як терапевтично активної речовини.

В іншому втіленні даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що включає терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) і терапевтично інертний носій.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) для лікування або профілактики фіброзу легенів.

5 В іншому втіленні даного винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики фіброзу легенів.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули (I) для лікування або профілактики фіброзу легенів.

10 В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), якщо вона одержана описаним нижче способом.

В іншому втіленні даного винаходу запропонований спосіб лікування або профілактики фіброзу легенів, що включає стадію введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) пацієнтові, який цього потребує.

В іншому втіленні даного винаходу запропонований винахід, розкритий вище.

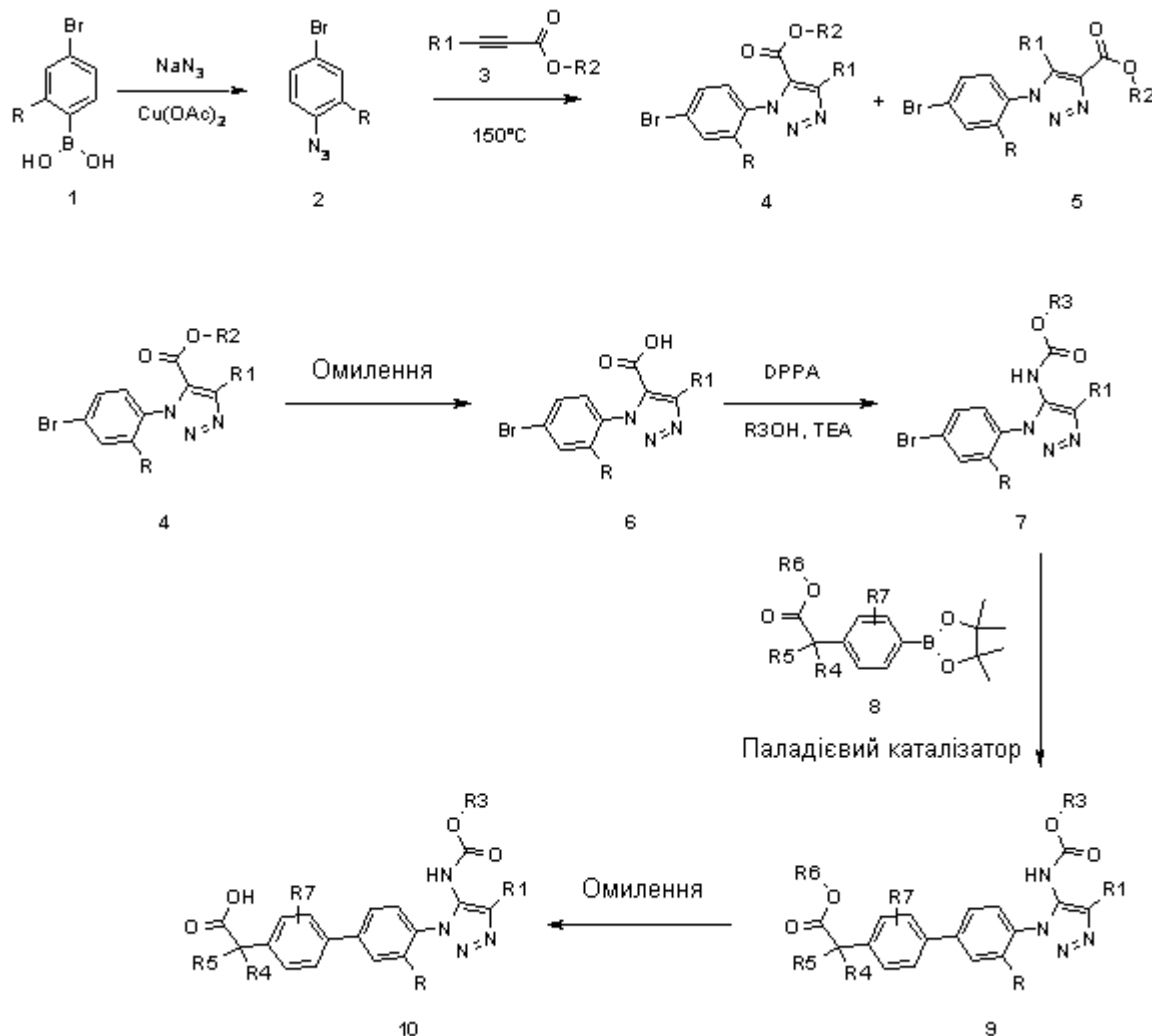
15 Слід розуміти, що сполуки загальної формули I за даним винаходом можна дериватизувати за функціональними групами з одержанням похідних, які здатні перетворюватися назад в початкову сполуку *in vivo*. Фізіологічно прийнятні і метаболічно лабільні похідні, здатні давати початкові сполуки загальної формули I *in vivo*, також охоплені об'ємом даного винаходу.

20 Сполуки за даним винаходом можна одержати, виходячи з комерційно доступних початкових речовин, або використовуючи загальні синтетичні схеми і способи, відомі фахівцям в даній області техніки. Хімічні реактиви можна замовляти в таких компаніях, як, наприклад, Aldrich, Argonaut Technologies, VWR, Lancaster, Princeton, Alfa, Oakwood, TCI, Fluorochem, Apollo, Matrix, Maybridge або Meinoah. Хроматографічні матеріали і устаткування можна придбати в таких компаніях, як, наприклад, Analogix, Inc, Берлінгтон, Вісконсин; Biotage AB, Шарлотсвілл, 25 Вірджинія; Analytical Sales and Services, Inc., Промптон Плейнс, Нью Джерсі; Teledyne Isco, Лінкольн, Небраска; VWR International, Бриджпорт, Нью Джерсі; Varian Inc., Пало-Альто, Каліфорнія, і Multigram II Mettler Toledo Instrument Newark, Делавер. Колонки Biotage, ISCO і Analogix є попередньо упакованими колонками з силікагелем, використовуваними для стандартної хроматографії. Кінцеві сполуки і проміжні продукти були названі з використанням функції AutoNom2000 для програми MDL ISIS Draw.

30 Даний винахід стосується також введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I в комбінації або асоціації з іншими лікарськими речовинами або діючими речовинами для лікування запальних або алергічних захворювань і розладів. В одному втіленні даний винахід відноситься до способу лікування та/або профілактики таких захворювань або розладів, 35 що включає введення людині або тварині одночасно, послідовно або роздільно терапевтично ефективної кількості сполуки формули I та іншої лікарської речовини діючої речовини (наприклад іншої протизапальної або протиалергічної лікарської речовини або агента). Ці інші лікарські речовини або діючі агенти можуть мати такий же, схожий або абсолютно інший механізм дії. Прийнятні інші лікарські речовини або діючі агенти можуть включати, без 40 обмеження: бета-2-адренергічні агоністи, такі як альбутерол або салметерол; кортикостероїди, такі як дексаметазон або флутиказон; антигістамінні препарати, такі як лоратадин; лейкотрієнові антагоністи, такі як монтелукаст або зафрілукаст; терапевтичні агенти проти IgE-антитіл, такі як омалізумаб; протиінфекційні препарати, такі як фусидова кислота (зокрема, для лікування атопічного дерматиту); протигрибкові агенти, такі як клотримазол (зокрема, для лікування атопічного дерматиту); імунодепресанти, такі як такролімус і пімекролімус; інші антагоністи 45 фосфодіестерази PGD2, що діють на інші рецептори, такі як антагоністи DP; інгібітори фосфодіестерази 4 типу, такі як ціломіласт; лікарські речовини, що модулюють продукцію цитокінів, такі як інгібітори TNF-альфа-перетворюючого ферменту (TACE); лікарські речовини, що модулюють активність цитокінів Th2: IL-4 і IL-5, такі як блокуючі моноклональні антитіла і 50 розчинні рецептори; агоністи PPAR-гамма, такі як росиглітазон; та інгібітори 5-ліпоксигенази, такі як зілейтон.

Сполуки за даним винаходом можна одержувати будь-яким стандартним шляхом. Відповідні способи для синтезу цих сполук представлені в прикладах. В цілому, сполуки формули I можна одержувати відповідно до схем, представлених нижче. Наприклад, конкретні сполуки за даним 55 винаходом можна одержати, використовуючи підхід, представлений на Схемі 1.

Схема 1



Сполуку за даним винаходом формули 10 можна одержати за Схемою 1. Виходячи з 4-бромфенілборонової кислоти 1, можна провести реакцію конденсації з азидом натрію у присутності ацетату міді з одержанням проміжного азиду 2 в протонних розчинниках, таких як метанол, при кімнатній температурі. Якнайкращих виходів можна досягти, якщо реакцію проводити при контакті з атмосферним повітрям. Цей проміжний азид стабільний в холодних умовах, але в ідеалі його слід відразу ж використовувати в реакції циклоприєднання.

Ключову реакцію [3+2]-циклоприєднання між проміжним азидом 2 і алкіноатом 3 можна проводити в толуолі при більш високій температурі, переважно при 150 °C, протягом 2-15 г. Час реакції залежить від природи групи R1 алкіноату, яка може бути воднем, нижчим алкілом, переважно метильною і етильною групою. Співвідношення обох регіоізомерів триазолу 4 і 5 залежить від природи групи R1, і якщо група R1 позначає метил або етил, то таке співвідношення в загальному випадку повинне складати 1:1,2, а якщо R1 позначає водень, то таке співвідношення складатиме 1:4, при цьому небажаний ізомер може переважати. Температуру реакції можна понизити, якщо проводити реакцію у присутності мідного каталізатора.

Ці два регіоізомери можна перетворювати на кінцеві сполуки роздільно. Гідроліз ефіру 4 до відповідної кислоти 6 можна здійснювати у присутності основи, такої як гідроксид літію, в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран і вода, при кімнатній температурі, протягом декількох годин.

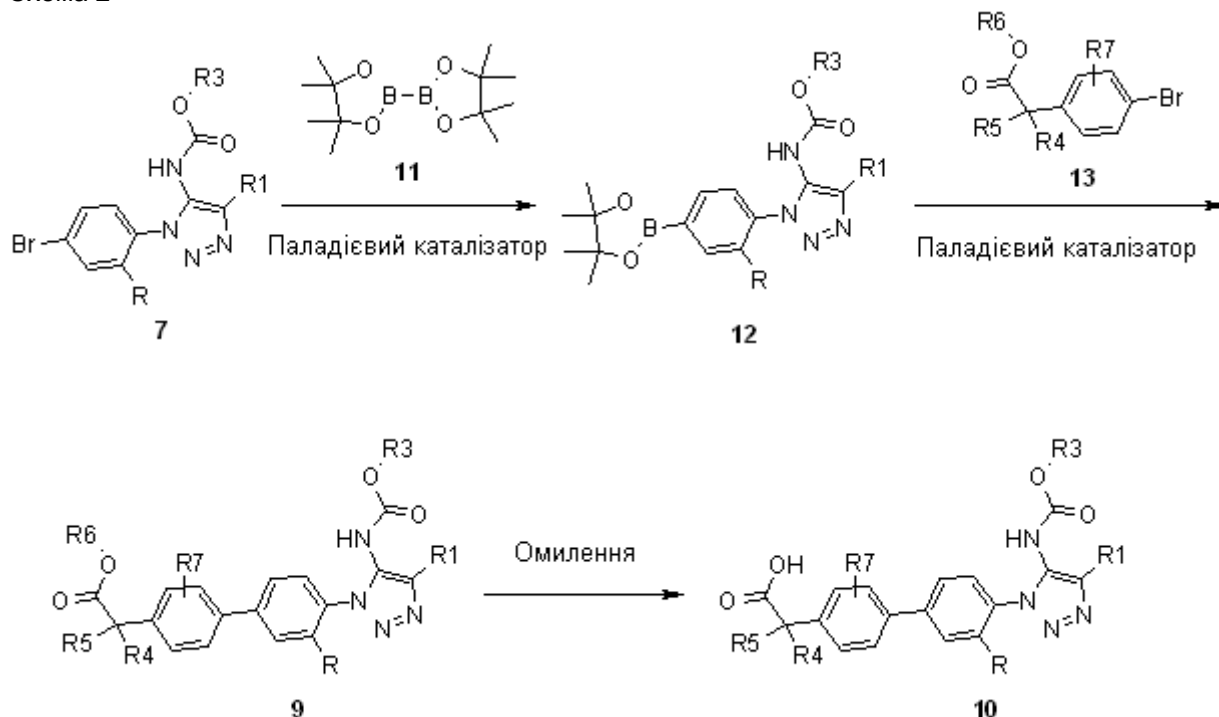
Кислоту 6 можна перетворювати на карбамат 7 в умовах перегрупування Курциуса, наприклад у присутності дифенілфосфорилазиду (DPPA) і основи, такої як триетиламін, у присутності спирту R3OH в інертному розчиннику, такому як толуол, при 65-80 °C, протягом декількох годин. R3 може позначати простий алкіл, циклоалкіл або арил-заміщений алкіл.

Реакцію крос-сполучення між сполуками 7 і 8 з одержанням проміжного біарилу 9 можна здійснювати у присутності паладієвого каталізатора, такого як ацетат паладію (II), і фосфінового ліганда, такого як 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (S-Phos), у присутності

основи, такої як триосновний фосфат калію, в суміші розчинників, наприклад толуолу і води. Цю реакцію можна проводити при більш високій температурі, переважно при 100-105 °С, протягом декількох годин.

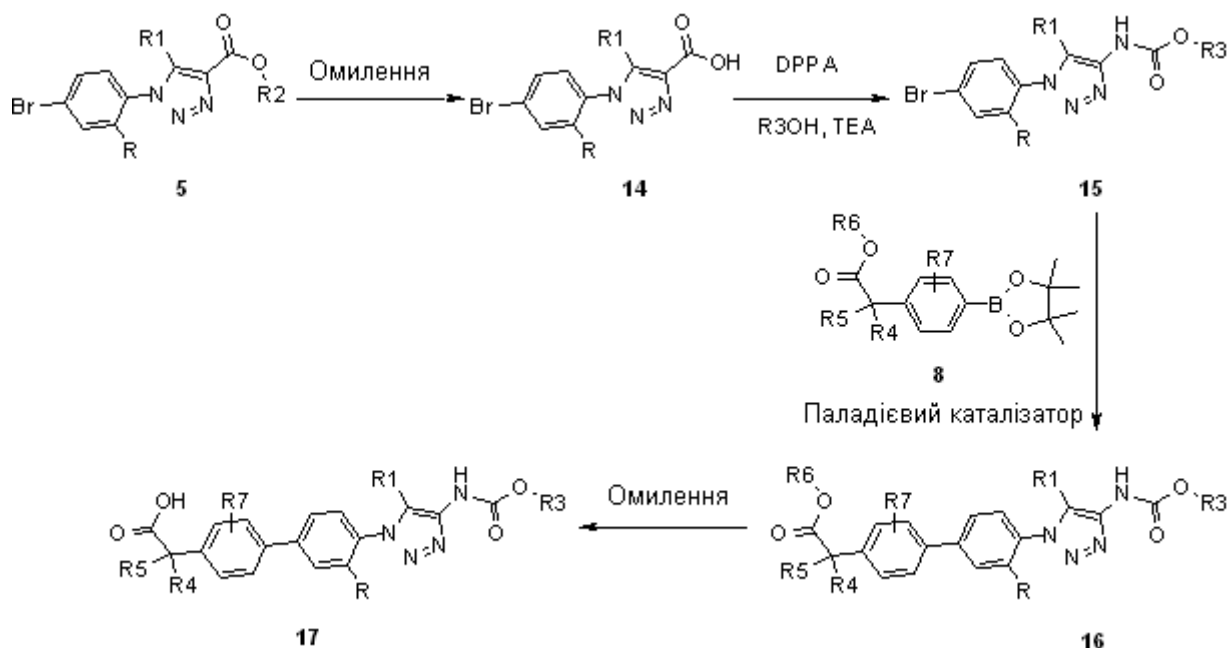
- 5 Кінцеві сполуки 10 за даним винаходом можна одержати гідролізом ефіру 9 у присутності основи, такої як гідроксид літію або гідроксид натрію, в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, етанол і вода, при кімнатній температурі протягом декількох годин.

Схема 2



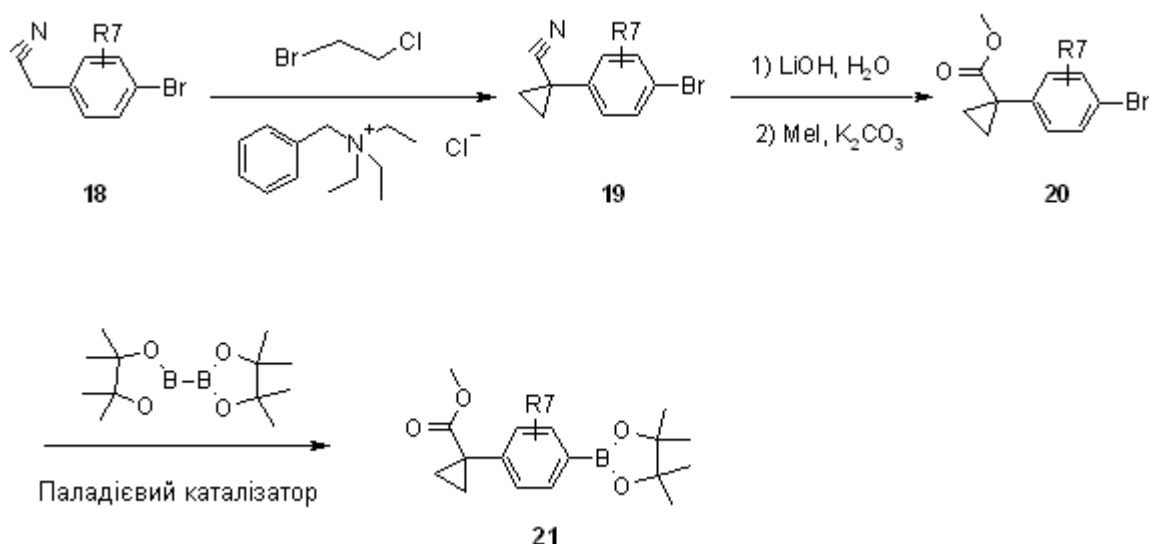
- 10 В іншому варіанті, як показано на Схемі 2, проміжну сполуку 7, що містить бром, можна перетворювати на відповідний проміжний пінаколатоборонат 12 за допомогою біспінаколатодиборону 11 у присутності паладієвого каталізатора, такого як 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен дихлорпаладій (II), у присутності відповідної основи, такої як ацетат калію. Переважним розчинником для цієї реакції може бути 1,4-діоксан, при 80 °С, протягом декількох годин. Проміжний пінаколатоборан 12 потім вводять в реакцію крос-сполучення з проміжними сполуками, що містять бром, таким як 13, в умовах опосередкованого паладієм поєднання, з одержанням сполуки 9, яка далі може давати кінцеву сполуку 10, після її обробки в стандартних умовах для гідролізу.

Схема 3



На Схемі 3 зображено перетворення іншого регіоізомеру 5 на відповідну кінцеву сполуку 17, в тих же умовах реакції, як зазначено вище.

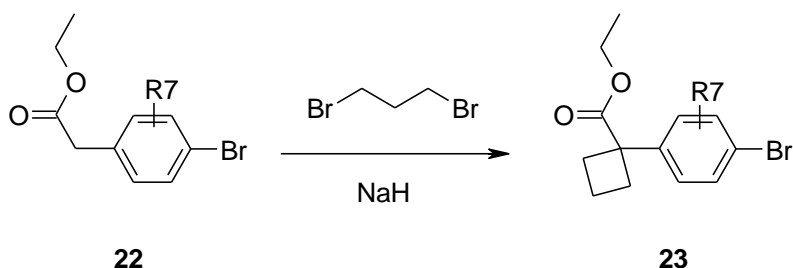
Схема 4



5

На Схемі 4 показаний синтез не наявних в продажі заміщених проміжних арилборонатів. 4-Бромфенілацетонітрил 18 можна перетворювати на сполуку 19 шляхом обробки 1-бром-2-хлоретаном і гідроксидом натрію у присутності каталізатора фазового перенесення, такого як хлорид бензилтриетиламонію, при 50 °С, протягом декількох годин. Потім ціаногрупу в сполуці 19 можна гідролізувати до відповідної кислоти, яку можна обробляти метилйодидом у присутності основи, такої як карбонат калію, з одержанням сполуки 20. Проміжну сполуку 20, що містить бром, можна вводити в реакцію з біспінаколатодинбороном в умовах реакції, що каталізується паладієм, з утворенням проміжного боронату 21.

Схема 5



15

Як показано на Схемі 5, проміжні 1-(4-бромфеніл)циклобутан або циклопентан карбоксилат, такі як сполуки 23, можна одержати з етил-2-(4-бромфеніл)ацетату 22 і 1,3-дибромпропану або 1,4-дибромбутану у присутності сильної основи, такої як гідрид натрію, в апротонних розчинниках, таких як DMF, при температурі від 0 °С до кімнатної, протягом декількох годин.

Сполуки за даним винаходом формули 30 можна одержати за Схемою 6. Цільовий етил-2-(4-йодциклогексил)ацетат 25 можна одержати з етил-2-(4-гідроксициклогексил)ацетату 24 за допомогою йоду і трифенілфосфіну у присутності імідазолу в дихлорметані. Потім етил-2-(4-йодциклогексил)ацетат 25 можна вводити в реакцію з активованим цинковим пилом в безводному THF при 60 °С протягом декількох годин з одержанням проміжної сполуки, що містить цинк, яку можна вводити в реакцію крос-сполучення з проміжною сполукою 27, що містить бром, у присутності $\text{Pd}(\text{dba})_2$ і три-о-толілфосфіну, в безводному THF при 60 °С, з одержанням продукту конденсації 28. Трет-бутиловий ефір сполуки 28 можна гідролізувати до кислоти 29 у присутності TFA. Потім проводять перегрупування Курциуса і застосовують умови обмилення, показані на Схемі 1, з одержанням сполуки 30.

Сполуки за даним винаходом формули 33 можна одержати за Схемою 7. Проміжний пінаколатоборонат 12 можна вводити в реакцію з проміжною сполукою 31, що містить бром, у присутності паладієвого каталізатора, такого як ацетат паладію (II), і фосфінового ліганда, такого як 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (S-phos), в змішаній системі розчинників, таких як толуол і вода, при 105 °С, з одержанням сполуки 32. Сполуку 32 можна перетворювати на бажану сполуку 33 з використанням азидотриметилсилану і оксиду ди-н-бутилолова в толуолі при 100 °С протягом декількох годин.

Схема 6

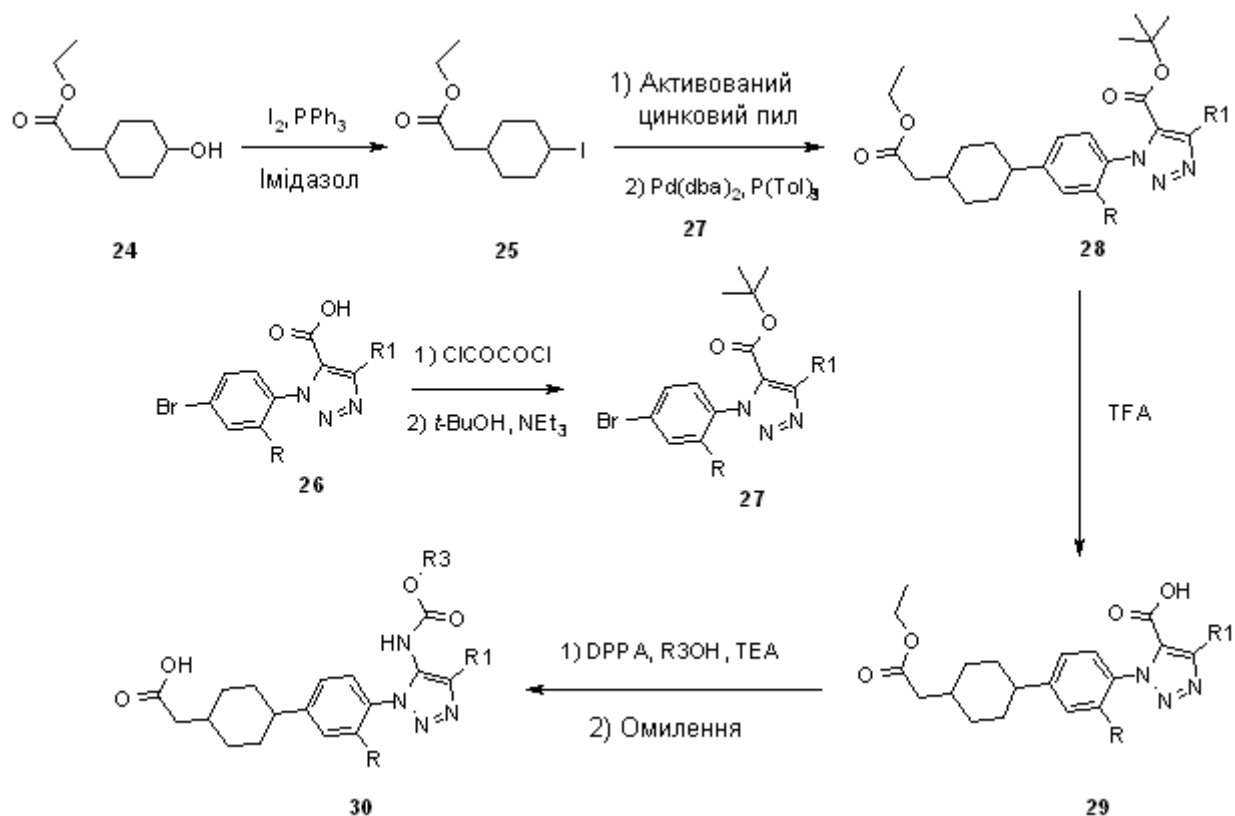


Схема 7

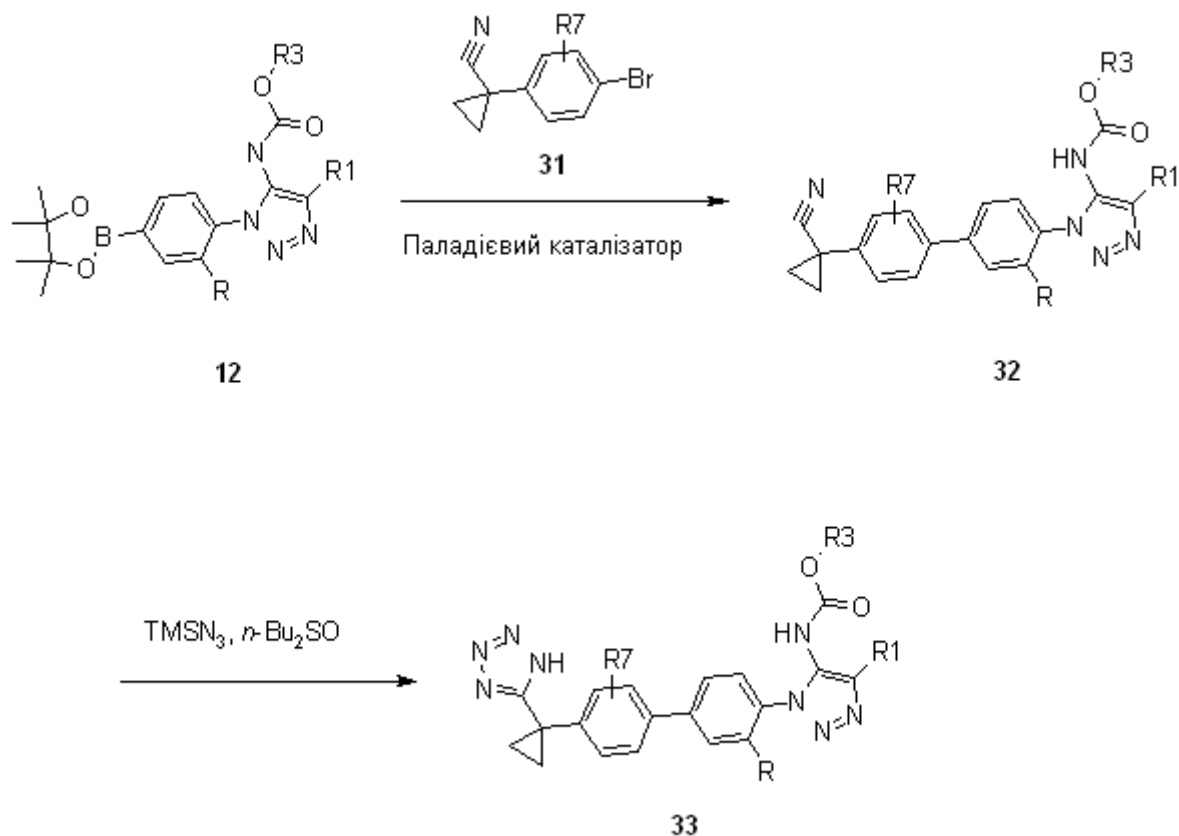
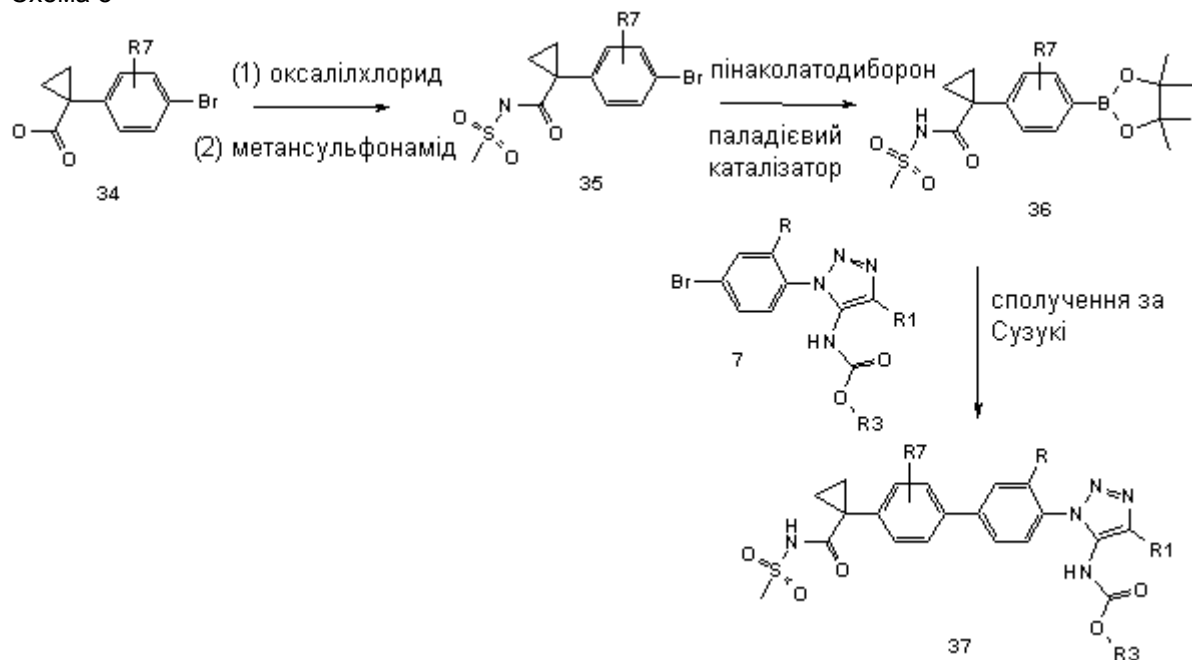
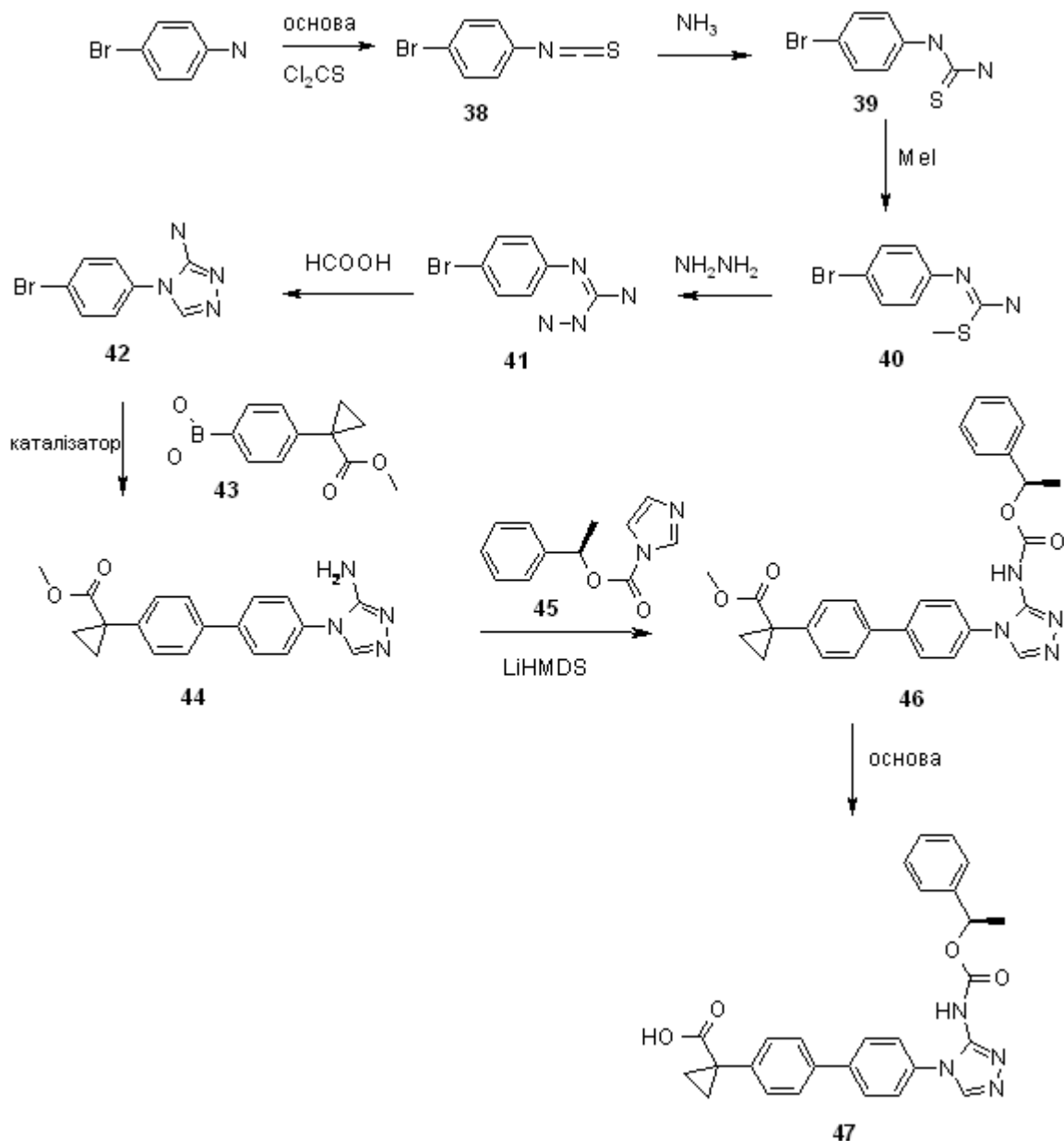


Схема 8



На схемі 8 представлений синтез ацилметилсульфонамідів і одержуваних з них кінцевих сполук. Кислоту 34 можна перетворювати на хлорид кислоти, який можна вводити в реакцію з метансульфонамідом у присутності основи, такої як гідрид натрію, з одержанням N-ацилсульфонамідів 35. Проміжний арилборонат 36 можна одержати з арилброміду 35. Кінцеву стадію крос-сполучення із сполукою 7 можна здійснювати у присутності паладієвого каталізатора, такого як $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$, ліганда DPPF і основи, такої як карбонат натрію, в суміші розчинників, наприклад DMF і води. Цю реакцію можна проводити при більш високій температурі, переважно при 85 °C, протягом декількох годин з одержанням кінцевої сполуки 37.

Схема 9



Похідну N-арил-1,2,4-триазолу 47 можна одержати за Схемою 9. 4-Броманілін можна вводити в реакцію з тиофосгеном в лужних умовах з одержанням ізотіоціанату 38, який можна перетворювати на тіосечовину 39 в ході реакції з аміаком. Метилування тіосечовини можна здійснити у присутності метилйодиду з одержанням проміжної сполуки 40, яку можна перетворювати на 1N-аміно-2N-арилгуанідин 41 шляхом реакції з гідразиним. Обробка аміногуанідину 41 мурашиною кислотою може давати ключовий 4N-арил-4H-3-аміно-1,2,3-триазол 42. В умовах реакції сполучення Сузукі сполуку 42 можна конденсувати з бороновою кислотою 43 з одержанням сполуки 44, у присутності паладієвого каталізатора. Сполуку 44 можна спочатку депротонувати з допомогою біс(гексаметилдисиліл)аміду літію, а потім вводити в реакцію з імідазолкарбаматом 45 з одержанням ключового карбамату 46. Імідазолкарбамат 45 можна одержати з відповідного фенілтанолу і карбонілдіімідазолу (CDI). У лужних умовах гідроліз сполуки 46 може давати похідну 4N-арил-4H-1,2,3-триазолу 47. Інші аналоги сполук даного хімічного класу можна одержати таким же способом, як показано на Схемі 9.

Приклади

Не дивлячись на те, що в даному описі представлені і розкриті конкретні приклади втілень, сполуки за даним винаходом можна одержати з відповідних початкових речовин способами, які в загальному вигляді розкриті в даному тексті, та/або способами, доступними середньому фахівцеві в даній області техніки.

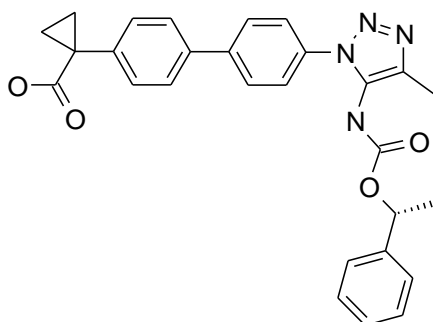
Використовувана аббревіатура:

DPPA: дифенілфосфорилазид;

DPPF: 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен;
 S-Phos: дициклогексил(2',6'-диметокси[1,1'-біфеніл]-2-іл)-фосфін;
 DBA: дибензиліденацетон;
 DCM: дихлорметан;
 DMF: диметилформамід;
 EA: етилацетат;
 ACN: ацетонітрил;
 LiHMDS: біс(триметилсиліл)амід літію;
 TEA: триетиламін;
 THF: тетрагідрофуран;
 TLC: тонкошарова хроматографія.

Приклад 1

1-{4'-[4-Метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-
 циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: 1-Азидо-4-бромбензол

У реакційній судині на 350 мл 4-бромфенілборонову кислоту (21,17 г; 105 ммоль), азид натрію (10,3 г; 158 ммоль) і ацетат міді (II) (1,91 г; 10,5 ммоль) об'єднували з MeOH (200 мл) з одержанням коричневої суспензії. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі при контакт з атмосферним повітрям протягом 23 г. Реакційну суміш концентрували, розбавляли сумішшю етилового ефіру / гексану (380/20 мл; перший органічний шар) і промивали водою (100 мл; перший водний шар) і сумішшю насиченого розчину NH_4Cl / концентрованого NH_4OH (200/300 мл; другий водний шар). До першого водного шару додавали насичений NH_4Cl і концентрований розчин NH_4OH (60/40 мл) і одержаний органічний шар відокремлювали, промивали другим водним шаром і об'єднували з першим органічним шаром. Перший водний шар екстрагували другим раз ефіром (300 мл) і органічний шар промивали другим водним шаром. Органічні шари об'єднували, висушували над MgSO_4 і зберігали в холодильнику протягом ночі. Неочищену речовину доводили до кімнатної температури, фільтрували, концентрували з одержанням червоно-жовтого масла, яке розчиняли в гексані (20 мл) і наносили на силікагель (120 г Redisept), елюювали гексаном з одержанням 1-азидо-4-бромбензолу (19,5 г; вихід 93,4%) у вигляді жовтого масла. LC/MS розр. для $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrN}_3$ (m/e) 197/199, фактич. 170/172 ($\text{M}-\text{N}_2+\text{H}$, ES^+).

Стадія 2: Метиловий ефір 3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти

У реакційній судині на 350 мл 1-азидо-4-бромбензол (10 г; 50,5 ммоль) і метилбут-2-іноат (5,45 г; 5,56 мл; 55,5 ммоль) об'єднували з толуолом (106 мл) з одержанням жовтої суспензії. Судину закривали і нагрівали на масляній бані при 150°C протягом 4,5 г. Охолоджували і зберігали при кімнатній температурі протягом 6 діб. Реакційну суміш фільтрували і одержану тверду речовину промивали толуолом і EtOAc (3 x 15 мл). Фільтрат концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (4,5 г; вихід 30,1%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (m/e) 295/297, фактич. 296/298 ($\text{M}+\text{H}$, ES^+).

Стадія 3: 3-(4-Бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота

У круглодонну колбу на 1 л з метиловим ефіром 3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (4,5 г; 11,5 ммоль), розчиненої в THF (200 мл) (коричневий розчин), додавали LiOH (2,77 г; 115 ммоль), переважно розчинений у воді (75 мл; з нагріванням). Цей розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш концентрували, розводили водою (сумарний об'єм 400 мл), екстрагували етиловим ефіром (2 x 100 мл). Водний шар підкисляли за допомогою 1 н HCl і одержаний осад фільтрували, промивали водою і

гексаном і висушували у вакуумі. Одержану білу тверду речовину частково розчиняли в DCM і ACN, переносили в круглодонну колбу і висушували з одержанням 3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (3,6 г; вихід 110%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{10}H_8N_3O_2$ (m/e) 281/283, фактич. 281/284 (M+H, ES⁺).

5 Стадія 4: (R)-1-Фенілетиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

У реакційній судині на 350 мл 3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонову кислоту (3,6 г; 12,8 ммоль) (R)-1-фенілетанол (3,04 г; 3 мл; 24,9 ммоль) і триетиламін (3,27 г; 4,5 мл; 32,3 ммоль) об'єднували з толуолом (100 мл) з одержанням жовтого розчину, і до цієї суміші додавали дифенілфосфоразидат (8,94 г; 7 мл; 32,5 ммоль). Через атмосферу реакційної судини продували азот, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 65 °C протягом 2 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш концентрували з одержанням жовтого в'язкого масла, розбавляли за допомогою DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували, висушували з суміші DCM / гексан, з одержанням (R)-1-фенілетилового ефіру [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (4,07 г; вихід 79,5%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{18}H_{17}BrN_4O_2$ (m/e) 400/402, фактич. 401/403 (M+H, ES⁺).

Стадія 5: 1-(4-Бромфеніл)-циклопропанкарбонітрил

20 У круглодонній колбі на 1 л об'єднували 2-(4-бромфеніл)ацетонітрил (59,57 г; 304 ммоль) (напіврозплавлений при 60 °C для перенесення), 1-бром-2-хлоретан (65,4 г; 456 ммоль) і N-бензил-N,N-триетилетанаміній хлорид (5,54 г; 24,3 ммоль) і нагрівали на масляній бані при 50 °C з одержанням світло-коричневого розчину. До цієї суміші додавали по краплях свіжоприготований розчин NaOH (72,9 г; 1,82 моль) в 72 мл води (не повністю розчинений). 25 Колбу з NaOH і додатково воронку промивали водою, і одержані змиви також додавали до реакційної суміші. Цю суміш перемішували на масляній бані при 50 °C з конденсатором протягом ночі, 22 г. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою (500 мл), екстрагували за допомогою DCM (2 x 300 мл). Органічні шари промивали водою (2 x 300 мл), 1 н HCl (2 x 300 мл) і сольовим розчином (300 мл), висушували над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували і 30 висушували з одержанням 1-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонітрилу (66,8 г; вихід 99%) у вигляді жовтої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{10}H_8BrN$ (m/e) 221/223, фактич. 222/224 (M+H, ES⁺), 263/265 (M+ACN+H, ES⁺).

Стадія 6: 1-(4-Бромфеніл)-циклопропанкарбонова кислота

35 У круглодонній колбі на 2 л 1-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонітрил (66,8 г; 301 ммоль) об'єднували з LiOH (144 г; 6,02 моль), частково розчиненим у воді (1,1 л), з одержанням червоної суспензії і перемішували на масляній бані при кип'яченні із зворотним холодильником протягом 7 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури протягом вихідних. Одержану брудно-біло-сіру суміш розбавляли водою (~ 1 л) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 x 400 мл), утримуючи тверду речовину у водному шарі. Водний шар підкисляли за допомогою 40 концентрованої HCl до pH~3 і одержаного осаду фільтрували і промивали гексаном (4 рази, сумарний об'єм 0,9 л) з одержанням 1-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонової кислоти (73,3 г; вихід 101%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{10}H_9BrO_2$ (m/e) 240/242, фактич. 241/243 (M+H, ES⁺), 239/241 (M-H, ES⁻).

Стадія 7: Метиловий ефір 1-(4-бромфеніл)-циклопропанкарбонової кислоти

45 У круглодонній колбі на 2 л 1-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонову кислоту (73,6 г; 305 ммоль) об'єднували з DMF (0,5 л) з одержанням світлого червоно-коричневого розчину, і до цього розчину при перемішуванні на магнітній мішалці додавали K_2CO_3 (127 г; 916 ммоль). Приблизно через 10 хв випадав білий осад і розчин ставав неперемішуваним. Речовину переносили в трьохгорлову колбу на 3 л, розбавляли за допомогою DMF (1 л) і перемішували 50 на магнітній мішалці. До суміші додавали по краплях протягом 1 г метилйодид (217 г; 95,4 мл; 1,53 моль), розчинений в DMF (0,1 л). Одержану білу суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розділяли на дві частини, і кожну половину частково концентрували (видаляли об'єм ~300 мл), розбавляли водою (1 л) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 x 500 мл). Кожен шар EtOAc промивали водою (500 мл) і сольовим розчином (250 мл), об'єднували, висушували над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували, об'єднували з іншою 55 половиною, концентрували з одержанням метилового ефіру 1-(4-бромфеніл)-циклопропанкарбонової кислоти (73,3 г; вихід 94,1%) у вигляді світло-коричневого масла. LC/MS розр. для $C_{11}H_{11}BrO_2$ (m/e) 254/256, фактич. 255/257 (M+H, ES⁺).

60 Стадія 8: Метиловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти

У реакційній судині на 350 мл метиловий ефір 1-(4-бромфеніл)-циклопропанкарбонової кислоти (20 г; 78,4 ммоль), BISPIN (23,9 г; 94,1 ммоль) і ацетат калію (15,4 г; 157 ммоль) об'єднували з 1,4-діоксаном (150 мл) з одержанням світло-коричневої суспензії. Через цю суміш продували азот протягом 5 хв, додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (3,2 г; 3,92 ммоль) і судину закривали і нагрівали на масляній бані при 80 °C протягом 4 г. Реакційну суміш фільтрували через Celite (промивали за допомогою DCM), концентрували, розбавляли етиловим ефіром (500 мл), промивали водою (2 x 500 мл) і сольовим розчином (250 мл). У водному шарі містилася чорна тверда речовина, її фільтрували і одержану тверду речовину промивали етиловим ефіром. Фільтрат екстрагували етиловим ефіром (500 мл) і промивали тим же сольовим розчином. Шари етилового ефіру об'єднували, висушували над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням червоного масла. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-20% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували, висушували з DCM з одержанням метилового ефіру 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (20,83 г; вихід 87,9%) у вигляді твердої речовини від білого до білого/дуже слабо-жовтого. LC/MS розр. для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BO}_4$ (m/e) 302, фактич. 303 (M+H, ES^+).

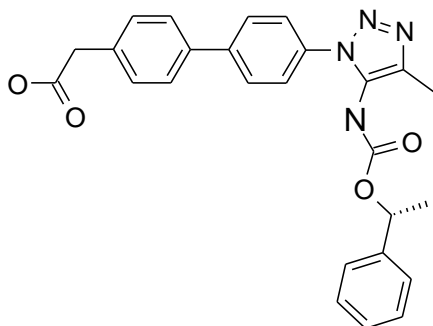
Стадія 9: Метиловий ефір 1-{4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти

У судині на 350 мл метиловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (2,49 г; 8,22 ммоль) (R)-1-фенілетиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (3,0 г; 7,48 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPhos) (921 мг; 2,24 ммоль) і ацетат паладію (II) (252 мг; 1,12 ммоль) об'єднували з толуолом (120 мл) (через який попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтого розчину. До цієї суміші додавали фосфат трикалію (4,76 г; 22,4 ммоль), розчинений у воді (30,0 мл) (через яку попередньо продували азот протягом 20 хв). Атмосферу в реакційній судині замінювали на азот, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 100 °C протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і вод (100 мл), фільтрували і промивали водою (30 мл) і EtOAc (50 мл). Фільтрат відокремлювали додаванням сольового розчину (50 мл) і органічний шар промивали сольовим розчином (150 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2 x 150 мл) і кожний органічний шар промивали тим же сольовим розчином. Органічні шари об'єднували, висушували над MgSO_4 , фільтрували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 1-{4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (2,65 г; вихід 71,4%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ (m/e) 496, фактич. 497 (M+H, ES^+).

Стадія 10: 1-{4'-[4-Метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонова кислота

У круглодонній колбі на 1 л метиловий ефір 1-{4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (2,65 г; 5,34 ммоль) об'єднували з THF (50 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях розчин LiOH (1,28 г; 53,4 ммоль), розчинений у воді (12,5 мл; нагрівали для часткового розчинення). Реакційну суміш колбу закривали і нагрівали на масляній бані при 60 °C протягом 5 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою (100 мл), концентрували, розбавляли великою кількістю води (500 мл) і підкисляли за допомогою 1 н HCl . Одержаний осад фільтрували, промивали водою і гексаном і висушували у вакуумі і в екскаторі. Неочищений продукт (2,8 г), у вигляді білої твердої речовини, обробляли гарячим ACN і перекристалізовували з EtOAc, суміші EtOH / вода і IPA / вода. Ці спроби очищення були неуспішними, і одержану тверду речовину (2,0 г) очищали обернено-фазною флеш-хроматографією (C_{18} Silicycle 120 г; 60 мл хв 20-100% ACN/ H_2O 20 хв). Потрібні фракції об'єднували, концентрували, розбавляли водою, і одержаний осад фільтрували і промивали водою і гексаном з одержанням 1,65 г білої твердої речовини. Одержану тверду речовину кристалізували з ACN з одержанням 1-{4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (1,48 г; вихід 57,5%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ (m/e) 482, фактич. 483 (M+H, ES^+). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,40 (br. s., 1H), 9,69 (br. s., 1H), 7,83 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,67 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,47 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,00 - 7,42 (m, 5H), 5,71 (br. s., 1H), 2,18 (s, 3H), 1,29 - 1,69 (m, 5H), 1,13 - 1,26 (m, 2H).

Приклад 2
 {4'-[4-Метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтова кислота



5 Стадія 1: Етиловий ефір [4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-оцтової кислоти

У реакційній судині на 350 мл етил-2-(4-бромфеніл)ацетат (25 г; 103 ммоль), BISPIN (31,3 г; 123 ммоль) і ацетат калію (20,2 г; 206 ммоль) об'єднували з 1,4 діоксаном (190 мл) з одержанням білої суспензії. Через цю суміш продували азот протягом 5 хв, додавали
 10 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (4,2 г; 5,14 ммоль), судину закривали і нагрівали на масляній бані при 80 °C протягом 3 г. Реакційну суміш фільтрували, промивали етиловим ефіром, концентрували, розбавляли водою (500 мл) і екстрагували етиловим ефіром (2 x 300 мл), і органічні шари промивали сольовим розчином (250 мл). Шари етилового ефіру об'єднували, висушували над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням червоного масла. Неочищену речовину
 15 очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-20% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з DCM з одержанням етилового ефіру [4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-оцтової кислоти (25,14 г; вихід 84,2%) у вигляді білої твердої речовини/масла. LC/MS розр. для $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BO}_4$ (m/e) 290, фактич. 291 (M+H, ES^+).

20 Стадія 2: Етиловий ефір {4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтової кислоти

У судині на 20 мл етиловий ефір [4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-оцтової кислоти (79,5 мг; 0,274 ммоль) (R)-1-фенілетиловий ефір [1-(4-бромфеніл)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (100 мг; 0,249 ммоль), фосфат трикалію (159 мг; 0,748 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPhos) (30,7 мг; 0,0748 ммоль) і
 25 ацетат паладію (II) (8,4 мг; 0,037 ммоль) об'єднували з толуолом (2 мл) і водою (0,5 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтої суспензії. Атмосферу в реакційній судині замінювали на азот, судину закривали, нагрівали в сухому блоці при 100 °C протягом 6 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і промивали водою (50 мл) і сольовим розчином.
 30 Водні шари екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над MgSO_4 , фільтрували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-60% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням етилового ефіру {4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтової кислоти (40 мг;
 35 0,0826 ммоль, вихід 33,1%) у вигляді безбарвної воскоподібної твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ (m/e) 484, фактич. 485 (M+H, ES^+).

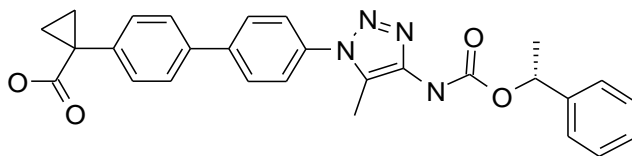
Стадія 3: {4'-[4-Метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтова кислота

У круглодонній колбі на 200 мл етиловий ефір {4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтової кислоти (34 мг; 0,0702 ммоль) об'єднували з THF (2 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях розчин LiOH (16,8 мг; 0,702 ммоль), розчинений у воді (0,5 мл; нагрітий для часткового розчинення). Колбу з реакційною сумішшю закривали і нагрівали на масляній бані при 60 °C протягом 11 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою і
 45 підкисляли за допомогою 1 н HCl . Одержаний осад фільтрували, промивали водою і гексаном і висушували у вакуумі з одержанням 1-{4'-[5-метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (40 мг; вихід 62,4%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ (m/e) 456, фактич. 457 (M+H, ES^+).
 ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,42 (br. s., 1H), 9,19 - 9,80 (m, 1H), 7,83 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 7,69 (d, J = 8,0

Гц, 2H), 7,57 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,08 - 7,47 (m, 7H), 5,69 (br. s., 1H), 3,65 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,13 - 1,64 (m, 3H)

Приклад 3

1-{4'-[5-Метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-
5 циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: Метилловий ефір 1-(4-бромфеніл)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти

У реакційній судині на 20 мл 1-азидо-4-бромбензол (1,647 г; 8,32 ммоль і метилбут-2-іноат (0,816 г; 0,8 мл; 8,32 ммоль) об'єднували з толуолом (15 мл) з одержанням жовтого розчину. Через атмосферу судини продували азот, судину закривали і опромінювали мікрохвилями при 150 °C протягом 1 г. Одержану тверду речовину в реакційній суміші фільтрували і промивали толуолом з одержанням метилового ефіру 1-(4-бромфеніл)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (0,33 г; 1,11 ммоль, вихід 13,3%). Фільтрат концентрували, переміщали в реакційну судину з толуолом (10 мл), додавали метилбут-2-іноат (816 мг; 0,8 мл; 8,32 ммоль) і проводили реакцію так само, як описано вище. Реакційну суміш з мінімальною кількістю твердої речовини наносили на силікагель і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-40% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 1-(4-бромфеніл)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (0,87 г; вихід 35,3%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Осад з реакційної суміші не об'єднували з виділеним продуктом з колонки. LC/MS розр. для C₁₁H₁₀BrN₃O₂ (m/e) 295/297, фактич. 296/298 (M+H, ES⁺).

Стадія 2: 1-(4-Бромфеніл)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота

У круглодонну колбу на 500 мл з метиловим ефіром 1-(4-бромфеніл)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (0,87 г; 2,9 ммоль) розчиняли в THF (30 мл) (коричневий розчин) додавали LiOH (0,71 г; 30 ммоль), переважно розчинений у воді (7 мл; з нагріванням). Цей розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, розводили водою (сумарний об'єм 100 мл) і екстрагували етиловим ефіром (2 x 100 мл). Водний шар підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад фільтрували, промивали водою і гексаном, висушували у вакуумі і на ліофілізаторі з одержанням 1-(4-бромфеніл)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (3,6 г; вихід 110%) у вигляді коричневої твердої речовини. LC/MS розр. для C₁₀H₈N₃O₂ (m/e) 281/283, фактич. 281/284 (M+H, ES⁺).

Стадія 3: (R)-1-Фенілетиловий ефір [1-(4-бромфеніл)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбаїнової кислоти

У реакційній судині на 20 мл 1-(4-бромфеніл)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонову кислоту (0,67 г; 2,38 ммоль) (R)-1-фенілетанол (0,29 г; 0,29 мл; 2,4 ммоль) і триетиламін (0,24 г; 0,33 мл; 2,4 ммоль) об'єднували з толуолом (100 мл) з одержанням жовтого розчину і до цієї суміші додавали дифенілфосфорилазид (0,65 г; 0,5 мл; 2,4 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину герметизували, нагрівали в сухому блоці при 80 °C протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) і промивали водою (100 мл) і сольовим розчином (50 мл). Водні шари екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над MgSO₄, фільтрували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-25% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували, висушували з суміші DCM / гексан, з одержанням (R)-1-фенілетилового ефіру [1-(4-бромфеніл)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбаїнової кислоти (0,507 г; вихід 53,2%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC/MS розр. для C₁₈H₁₇BrN₄O₂ (m/e) 400/402, фактич. 401/403 (M+H, ES⁺).

Стадія 4: Метилловий ефір 1-{4'-[5-метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти

У судині на 20 мл метиловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (75,3 мг; 0,249 ммоль) (R)-1-фенілетиловий ефір [1-(4-бромфеніл)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбаїнової кислоти (100 мг; 0,249 ммоль), фосфат трикалію (159 мг; 0,748 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPhos) (30,7 мг; 0,0748 ммоль) і Pd(OAc)₂ (8,4 мг; 0,037 ммоль) об'єднували з толуолом (2 мл) і водою (0,5 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтого

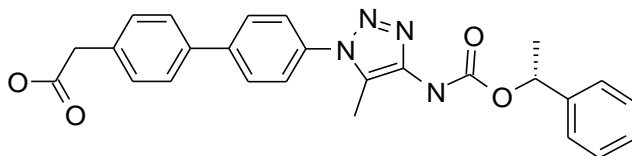
розчину. Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали в сухому блоці при 100 °C протягом 5 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і промивали водою (50 мл) і сольовим розчином. Водні шари екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над MgSO₄, фільтрували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-100% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 1-{4'-[5-метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (74 мг; вихід 59,8%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для C₂₉H₂₈N₄O₄ (m/e) 496, фактич. 497 (M+H, ES⁺).

Стадія 5: 1-{4'-[5-Метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонова кислота

У круглодонній колбі на 200 мл метиловий ефір 1-{4'-[5-метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (66 мг; 0,133 ммоль) об'єднували з THF (3 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях розчин LiOH (31,8 мг; 1,334 ммоль) у воді (1 мл), частково розчиненого шляхом нагрівання. Колбу з реакційною сумішшю закривали і нагрівали на масляній бані при 60 °C протягом 11 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури розбавляли водою і підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад фільтрували, промивали водою, етиловим ефіром і гексаном і висушували у вакуумі з одержанням 1-{4'-[5-метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (40 мг; вихід 62,4%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC/MS розр. для C₂₈H₂₆N₄O₄ (m/e) 482, фактич. 483 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,39 (br. s., 1H), 9,59 (br. s., 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,69 (dd, J = 8,3, 5,3 Гц, 4H), 7,28 - 7,49 (m, 7H), 5,79 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,43 - 1,63 (m, 5H), 1,14 - 1,25 (m, 2H).

Приклад 4

{4'-[5-Метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтова кислота



Стадія 1: Метиловий ефір {4'-[5-метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтової кислоти

У судині на 20 мл етиловий ефір [4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-оцтової кислоти (86,8 мг; 0,299 ммоль) (R)-1-фенілетиловий ефір [1-(4-бромфеніл)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (100 мг; 0,249 ммоль), фосфат трикалію (159 мг; 0,748 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPhos) (30,7 мг; 0,0748 ммоль) і Pd(OAc)₂ (8,4 мг; 0,037 ммоль) об'єднували з толуолом (2 мл) і водою (0,5 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтого розчину. Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали в сухому блоці при 100 °C протягом 16 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через Celite, концентрували, розчиняли в суміші DCM / EtOAc / MeOH, наносили на силікагель і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-40% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру {4'-[5-метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтової кислоти (56,6 мг; вихід 54,3%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для C₂₈H₂₈N₄O₄ (m/e) 484, фактич. 485 (M+H, ES⁺).

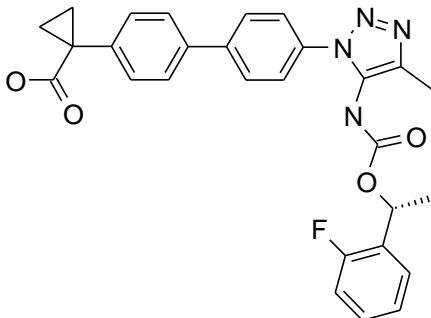
Стадія 2: {4'-[5-Метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтова кислота

У круглодонній колбі на 200 мл метиловий ефір {4'-[5-метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтової кислоти (59 мг; 0,122 ммоль) об'єднували з THF (3 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях розчин LiOH (29,2 мг; 1,22 ммоль) у воді (1 мл), нагрітий для часткового розчинення. Колбу з реакційною сумішшю закривали, нагрівали на масляній бані при 60 °C протягом 3,5 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою і підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад екстрагували за допомогою EtOAc (2 x 75 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл), об'єднували, висушували над MgSO₄, фільтрували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням {4'-[5-

метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-оцтової кислоти (50 мг; вихід 90%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{26}H_{24}N_4O_4$ (m/e) 456, фактич. 457 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,44 (br. s., 1H), 9,62 (br. s., 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,76 (t, J = 8,0 Гц, 4H), 7,22 - 7,59 (m, 7H), 5,85 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,0 Гц, 3H).

Приклад 5

1-(4'-{5-[(R)-1-(2-Фторфеніл)-етоксикарбоніламіно]-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: (R)-1-(2-Фторфеніл)-етиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

У реакційній судині на 20 мл 3-(4-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-карбонову кислоту (100 мг; 0,354 ммоль), (R)-1-(2-фторфеніл)етанол (49,6 мг; 49 мкл; 0,354 ммоль) і триетиламін (35,8 мг; 49,3 мкл; 0,354 ммоль) об'єднували з толуолом (2,5 мл) з одержанням жовтої суспензії і до цієї суміші додавали дифенілфосфорилазид (97,4 мг; 76,3 мкл; 0,354 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 80 °C протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Вносили додаткові реагенти: (R)-1-(2-фторфеніл)етанол (24,8 мг; 24,5 мкл; 0,177 ммоль), триетиламін (72,6 мг; 100 мкл; 0,717 ммоль) і дифенілфосфорилазид (97,4 мг; 76,3 мкл; 0,354 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 80 °C протягом 2 г і охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш наносили на Celite і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 12 г Redisep, 20 мл/хв, 0%-40% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували, висушували з суміші DCM / гексан, з одержанням (R)-1-(2-фторфеніл)-етилового ефіру [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (95,7 мг; вихід 64,4%) у вигляді твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{18}H_{16}BrFN_4O_2$ (m/e) 418/420, фактич. 419/421 (M+H, ES⁺).

Стадія 2: Метиловий ефір 1-(4'-{5-[(R)-1-(2-фторфеніл)-етоксикарбоніламіно]-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти

У судині на 20 мл метиловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (74,4 мг; 0,246 ммоль) (R)-1-(2-фторфеніл)-етиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (86 мг; 0,205 ммоль), фосфат трикалію (131 мг; 0,615 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (Sphos) (25,3 мг; 0,0615 ммоль) і Pd(OAc)₂ (6,91 мг; 0,0308 ммоль) об'єднували з толуолом (2 мл) і водою (0,5 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтої суспензії. Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 100 °C протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (8 мл), фільтрували через Celite, промивали за допомогою EtOAc (2 x 6 мл), висушували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 1-(4'-{5-[(R)-1-(2-фторфеніл)-етоксикарбоніламіно]-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти (47,8 мг; вихід 45,3%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{29}H_{27}FN_4O_4$ (m/e) 514, фактич. 515 (M+H, ES⁺).

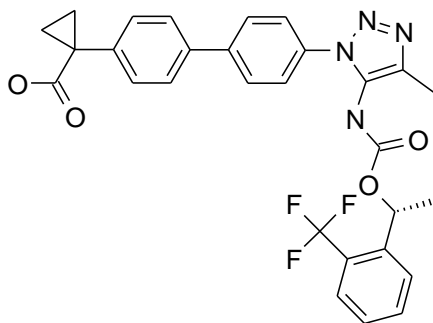
Стадія 3: 1-(4'-{5-[(R)-1-(2-Фторфеніл)-етоксикарбоніламіно]-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота

У круглодонній колбі на 20 мл метиловий ефір 1-(4'-{5-[(R)-1-(2-фторфеніл)-етоксикарбоніламіно]-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти (42 мг; 0,0816 ммоль) об'єднували з THF (2 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях розчин LiOH (34,3 мг; 0,816 ммоль) у воді (0,5 мл), нагрітий для часткового розчинення. Судину закривали, нагрівали на масляній бані при 60 °C протягом 11 г і

охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою (35 мл) і підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад фільтрували, промивали водою і гексаном і висушували у вакуумі і в ексікаторі з одержанням 1-(4'-{5-[(R)-1-(2-фторфеніл)-етоксикарбоніламіно]-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл}-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти (44 мг; вихід 108%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{28}H_{25}FN_4O_4$ (m/e) 500, фактич. 501 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,39 (br. s., 1H), 9,74 (br. s., 1H), 7,84 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,69 - 7,42 (m, 4H), 5,89 (br. s., 1H), 2,17 (br. s., 3H), 1,26 - 1,74 (m, 5H), 1,14 - 1,24 (m, 2H).

Приклад 6

1-(4'-{4-Метил-5-[(R)-1-(2-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл}-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: (R)-1-(2-трифторметилфеніл)-етиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

У реакційній судині на 20 мл 3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонову кислоту (100 мг; 0,354 ммоль), (R)-1-(2-трифторметилфеніл)етанол (67,4 мг; 0,354 ммоль) і триетиламін (35,8 мг; 49,3 мкл; 0,354 ммоль) об'єднували з толуолом (2,5 мл) з одержанням жовтої суспензії, і до цієї суміші додавали дифенілфосфорилазид (97,4 мг; 76,3 мкл; 0,354 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 80 °С протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Вносили додаткові реагенти: (R)-1-(2-трифторметилфеніл)етанол (33,7 мг; 0,177 ммоль), триетиламін (72,6 мг; 100 мкл; 0,717 ммоль) і дифенілфосфорилазид (97,4 мг; 76,3 мкл; 0,354 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 80 °С протягом 2 г і охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш наносили на Celite і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 12 г Redisep, 20 мл/хв, 0%-40% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували, висушували з суміші DCM / гексан, з одержанням (R)-1-(2-трифторметилфеніл)-етилового ефіру [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (99,7 мг; вихід 59,9%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{19}H_{16}BrF_3N_4O_2$ (m/e) 468/470, фактич. 469/471 (M+H, ES⁺).

Стадія 2: Метиловий ефір 1-(4'-{5-[(R)-1-(2-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл}-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти

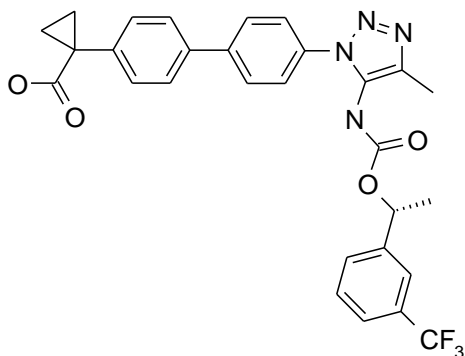
У судині на 20 мл метиловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (69,4 мг; 0,230 ммоль) (R)-1-(2-трифторметилфеніл)-етиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (90 мг; 0,192 ммоль), фосфат трикалію (122 мг; 0,575 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (Sphos) (23,6 мг; 0,0575 ммоль) і Pd(OAc)₂ (6,5 мг; 0,0288 ммоль) об'єднували з толуолом (2 мл) і водою (0,5 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтої суспензії. Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 100 °С протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (8 мл), фільтрували через Celite, промивали за допомогою EtOAc (2 x 6 мл), висушували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 1-(4'-{5-[(R)-1-(2-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл}-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти (50,3 мг; вихід 46,5%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{30}H_{27}F_3N_4O_4$ (m/e) 564, фактич. 565 (M+H, ES⁺).

Стадія 3: 1-(4'-{5-[(R)-1-(2-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл}-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота

У круглодонній колбі на 20 мл метиловий ефір 1-(4'-{5-[(R)-1-(2-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл}-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти (45 мг; 0,0797 ммоль) об'єднували з THF (2 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях розчин LiOH (33,5 мг; 0,797 ммоль) у воді (0,5 мл), нагрітий для часткового розчинення. Судину закривали і нагрівали на масляній бані при 60 °C протягом 11 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою (35 мл) і підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад екстрагували в органічний шар за допомогою EtOAc (2 x 30 мл), промивали сольовим розчином (30 мл), висушували або MgSO₄, фільтрували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан, з одержанням 38,8 мг неочищеного продукту. Цей продукт очищали в ході препаративної ВЕРХ (Gilson, Pursuit 10 мкм, 20 x 100 мм C18, 30 мл/хв, від 30 до 100% ACN/H₂O, 8 хв). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан. Продукт розчиняли в DCM і осаджували додаванням гексану. Одержану тверду речовину фільтрували і промивали гексаном, висушували у вакуумі з одержанням 1-(4'-{5-[(R)-1-(2-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл}-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти (17,2 мг; вихід 39,2%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC/MS розр. для C₂₉H₂₅F₃N₄O₄ (m/e) 550, фактич. 551 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,40 (br. s., 1H), 9,77 (br. s., 1H), 7,83 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,63 - 7,78 (m, 5H), 7,39 - 7,62 (m, 5H), 5,96 (br. s., 1H), 2,15 (br. s., 3H), 1,50 (d, J = 2,3 Гц, 5H), 1,20 (d, J = 2,0 Гц, 2H).

Приклад 7

1-(4'-{4-Метил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл}-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: (R)-1-(3-Трифторметилфеніл)-етиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

У реакційній судині на 20 мл 3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонову кислоту (195 мг; 0,691 ммоль) (R)-1-(3-(трифторметил)феніл)етанол (197 мг; 1,04 ммоль) і триетиламін (145 мг; 0,2 мл; 1,43 ммоль) об'єднували з толуолом (10 мл) з одержанням жовтого розчину, і до цієї суміші додавали дифенілфосфорилазид (383 мг; 0,3 мл; 1,39 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 65 °C протягом 2,5 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою, насиченим розчином хлориду амонію і сольовим розчином. Водні шари одноразово екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднували, висушували над MgSO₄, фільтрували, концентрували, розбавляли за допомогою DCM і очищали флеш-хроматографією (сілікагель, 0%-30% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан, з одержанням (R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етилового ефіру [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (118,1 мг; вихід 36,4%) у вигляді безбарвної воскоподібної твердої речовини. LC/MS розр. для C₁₉H₁₆BrF₃N₄O₂ (m/e) 468/470, фактич. 469/471 (M+H, ES⁺).

Стадія 2: Метиловий ефір 1-(4'-{4-метил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл}-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти

У судині на 20 мл метиловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (89,6 мг; 0,297 ммоль) (R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (116 мг; 0,247 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPhos) (30,4 мг; 0,0742 ммоль), фосфат трикалію (157 мг; 0,742 ммоль) і Pd(OAc)₂ (8,3 мг, 0,0371 ммоль) об'єднували з толуолом (4 мл) і водою (1 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 мін) з

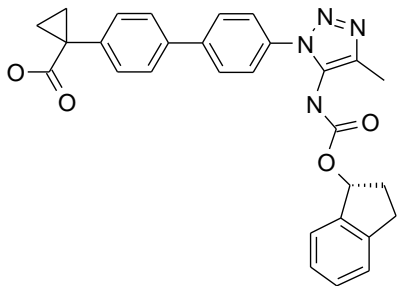
одержанням світло-жовтої суспензії. Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 80 °C протягом 3,5 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Вносили додаткові реагенти: метиловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (45 мг; 0,149 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPhos) (32 мг; 0,0779 ммоль), фосфат трикалію (57 мг; 0,269 ммоль) і Pd(OAc)₂ (10 мг; 0,0445 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали в сухому блоці при 80 °C протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою і сольовим розчином. Водні шари екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднували, висушували над MgSO₄, фільтрували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 1-(4'-(4-метил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти (63,5 мг; вихід 45,5%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для C₃₀H₂₇F₃N₄O₄ (m/e) 564, фактич. 565 (M+H, ES⁺).

Стадія 3: 1-(4'-(4-Метил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота

У круглодонній колбі на 250 мл метиловий ефір 1-(4'-(4-метил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти (214,5 мг; 0,452 ммоль) об'єднували з THF (8 мл) і етанолом (8 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях NaOH (1 н; 4,5 мл; 4,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою, концентрували, розбавляли великою кількістю води і підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад фільтрували, промивали водою і гексаном і висушували у вакуумі і в ексикаторі з одержанням 1-(4'-(4-метил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти (174 мг; вихід 83,6%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для C₂₆H₂₈N₄O₄ (m/e) 460, фактич. 461 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,39 (br. s., 1H), 9,47 (br. s., 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,64 (dd, J = 18,7, 8,2 Гц, 4H), 7,46 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,67 (br. s., 1H), 2,36 (br. s., 1H), 2,20 (s, 3H), 1,54 - 2,02 (m, 6H), 1,43 - 1,53 (m, 2H), 1,17 - 1,31 (m, 2H), 1,05 (br. s., 3H).

Приклад 8

1-(4'-(5-((R)-Індан-1-ілоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: (R)-Індан-1-іловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

У реакційній судині на 20 мл 3-(4-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-карбову кислоту (100 мг; 0,354 ммоль), (R)-2,3-дигідро-1H-інден-1-ол (47,6 мг; 0,354 ммоль) і триетиламін (35,8 мг; 49,3 мкл; 0,354 ммоль) об'єднували з толуолом (2,5 мл) з одержанням жовтої суспензії, і до цієї суміші додавали дифенілфосфорилазид (97,4 мг; 76,3 мкл; 0,354 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 80 °C протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Вносили додаткові реагенти: (R)-2,3-дигідро-1H-інден-1-ол (23,8 мг; 0,177 ммоль), триетиламін (72,6 мг; 100 мкл; 0,717 ммоль) і дифенілфосфорилазид (97,4 мг; 76,3 мкл; 0,354 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 80 °C протягом 2 г і охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш наносили на Celite і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 12 г Redisep, 20 мл/хв, 0%-40% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували, висушували з суміші DCM / гексан, з одержанням (R)-індан-1-ілового ефіру [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (81,6 мг; вихід 55,7%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC/MS розр. для C₁₉H₁₇BrN₄O₂ (m/e) 412/414, фактич.

413/415 (M+H, ES⁺).

Стадія 2: Метиловий ефір 1-{4'-[5-((R)-індан-1-ілоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти

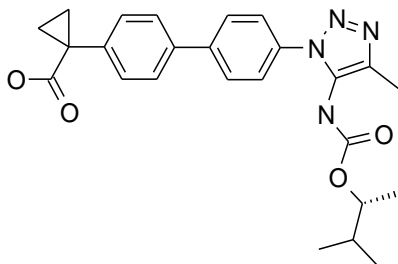
У судині на 20 мл метиловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (64,1 мг; 0,212 ммоль) (R)-індан-1-іловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (73 мг; 0,177 ммоль), фосфат трикалію (112 мг; 0,530 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (Sphos) (21,8 мг; 0,0530 ммоль) і Pd(OAc)₂ (6,0 мг; 0,0265 ммоль) об'єднували з толуолом (2 мл) і водою (0,5 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтої суспензії. Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 100 °C протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (8 мл), фільтрували через Celite, промивали за допомогою EtOAc (2 x 6 мл), висушували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 1-{4'-[5-((R)-індан-1-ілоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (59,5 мг; вихід 66,2%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для C₃₀H₂₈N₄O₄ (m/e) 508, фактич. 509 (M+H, ES⁺).

Стадія 3: 1-{4'-[5-((R)-Індан-1-ілоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонова кислота

У круглодонній колбі на 20 мл метиловий ефір 1-{4'-[5-((R)-індан-1-ілоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (53 мг; 0,104 ммоль) об'єднували з THF (2 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях розчин LiOH (43,8 мг; 1,04 ммоль) у воді (0,5 мл), нагрітий для часткового розчинення. Судину закривали, нагрівали на масляній бані при 60 °C протягом 11 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою (35 мл) і підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад фільтрували і промивали водою і гексаном і висушували у вакуумі з одержанням 1-{4'-[5-((R)-індан-1-ілоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (28 мг; вихід 54,3%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для C₂₉H₂₆N₄O₄ (m/e) 494, фактич. 495 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,38 (br. s., 1H), 9,56 (br. s., 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,68 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,60 (br. s., 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,29 (br. s., 3H), 7,11 - 7,21 (m, 1H), 6,04 (br. s., 1H), 3,00 (br. s., 1H), 2,85 (br. s., 1H), 2,30 - 2,45 (m, 1H), 2,09 - 2,28 (m, 3H), 2,00 (br. s., 1H), 1,42 - 1,61 (m, 2H), 1,21 (d, J = 3,0 Гц, 2H).

Приклад 9

1-{4'-[5-((R)-1,2-Диметилпропоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: (R)-1-2-Диметилпропіловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

У реакційній судині на 20 мл 3-(4-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-карбонову кислоту (100 мг; 0,354 ммоль), (R)-3-метилбутан-2-ол (31,2 мг; 38,6 мкл; 0,354 ммоль) і триетиламін (35,8 мг; 49,3 мкл; 0,354 ммоль) об'єднували з толуолом (2,5 мл) з одержанням жовтої суспензії і до цієї суміші додавали дифенілфосфорилазид (97,4 мг; 76,3 мкл; 0,354 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 80 °C протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Вносили додаткові реагенти: (R)-3-метилбутан-2-ол (15,6 мг; 19,3 мкл; 0,177 ммоль), триетиламін (72,6 мг; 100 мкл; 0,717 ммоль) і дифенілфосфорилазид (97,4 мг; 76,3 мкл; 0,354 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 80 °C протягом 2 г і охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш наносили на Celite і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-40% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували, висушували з суміші DCM / гексан, з одержанням (R)-1-2-диметилпропілового

ефіру [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (93,6 мг; вихід 71,9%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{15}H_{19}BrN_4O_2$ (m/e) 366/368, фактич. 367/369 (M+H, ES⁺).

Стадія 2: Метилловий ефір 1-{4'-[5-((R)-1,2-диметилпропоксикарбоніламіно)-4-метил-1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти

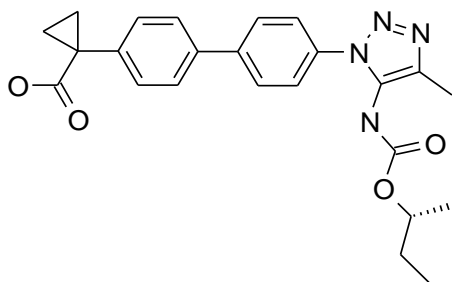
У судині на 20 мл метилловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (82,9 мг; 0,274 ммоль) (R)-1,2-диметилпропіловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (84 мг; 0,229 ммоль), фосфат трикалію (146 мг; 0,686 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (Sphos) (28,2 мг; 0,0686 ммоль) і Pd(OAc)₂ (7,7 мг; 0,0343 ммоль) об'єднували з толуолом (2 мл) і водою (0,5 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтої суспензії. Атмосферу в реакційній судині замінювали на азот, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 100 °С протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (8 мл), фільтрували через Celite, промивали за допомогою EtOAc (2 x 6 мл), висушували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 1-{4'-[5-((R)-1,2-диметилпропоксикарбоніламіно)-4-метил-1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти (80 мг; вихід 75,6%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{26}H_{30}N_4O_4$ (m/e) 462, фактич. 463 (M+H, ES⁺).

Стадія 3: 1-{4'-[5-((R)-1,2-диметилпропоксикарбоніламіно)-4-метил-1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонова кислота

У круглодонній колбі на 20 мл метилловий ефір 1-{4'-[5-((R)-1,2-диметилпропоксикарбоніламіно)-4-метил-1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти (45 мг; 0,0797 ммоль) об'єднували з THF (2 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях розчин LiOH (33,5 мг; 0,797 ммоль) у воді (0,5 мл), нагрітий для часткового розчинення. Судину закривали, нагрівали на масляній бані при 60 °С протягом 6 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою (35 мл) і підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад екстрагували в органічний шар за допомогою EtOAc (2 x 30 мл), промивали сольовим розчином (30 мл), висушували над MgSO₄, фільтрували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням 1-{4'-[5-((R)-1,2-диметилпропоксикарбоніламіно)-4-метил-1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти (42,4 мг; вихід 58,3%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{25}H_{28}N_4O_4$ (m/e) 448, фактич. (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,37 (br. s., 1H), 9,43 (br. s., 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,57 - 7,73 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,50 (br. s., 1H), 2,21 (s, 3H), 1,71 (br. s., 1H), 1,40 - 1,57 (m, 2H), 1,00 - 1,32 (m, 5H), 0,84 (br. s., 6H).

Приклад 10

1-{4'-[5-((R)-втор-Бутоксикарбоніламіно)-4-метил-1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: (R)-втор-Бутиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

У реакційній судині на 20 мл 3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонову кислоту (100 мг; 0,354 ммоль), (R)-бутан-2-ол (26,3 мг; 32,6 мкл; 0,354 ммоль) і триетиламін (35,8 мг; 49,3 мкл; 0,354 ммоль) об'єднували з толуолом (2,5 мл) з одержанням жовтої суспензії і до цієї суміші додавали дифенілфосфорилазид (97,4 мг; 76,3 мкл; 0,354 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 80 °С протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Вносили додаткові реагенти: (R)-бутан-2-ол (13,2 мг; 16,3 мкл; 0,177 ммоль), триетиламін (72,6 мг; 100 мкл; 0,717 ммоль) і дифенілфосфорилазид (97,4 мг; 76,3 мкл; 0,354 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 80 °С протягом 2 г і охолоджували до

кімнатної температури. Реакційну суміш наносили на Celite і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-40% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан, з одержанням (R)-втор-бутилового ефіру [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (99,5 мг; вихід 79,5%) у вигляді брудно-білої

твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{14}H_{17}BrN_4O_2$ (m/e) 352/354, фактич. 353/355 (M+H, ES⁺).

Стадія 2: Метиловий ефір 1-[4'-[5-((R)-втор-бутоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти

У судині на 20 мл метиловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (92,4 мг; 0,306 ммоль), (R)-втор-бутиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (90 мг; 0,255 ммоль), фосфат трикалію (162 мг; 0,764 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (Sphos) (31,4 мг; 0,0764 ммоль) і Pd(OAc)₂ (8,6 мг; 0,0382 ммоль) об'єднували з толуолом (2 мл) і водою (0,5 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтої суспензії. Атмосферу в реакційній судині замінювали на азот, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 100 °C протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (8 мл), фільтрували через Celite, промивали за допомогою EtOAc (2 x 6 мл), висушували і розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 1-[4'-[5-((R)-втор-бутоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової

кислоти (53,6 мг; вихід 46,9%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{25}H_{28}N_4O_4$ (m/e) 448, фактич. 449 (M+H, ES⁺).

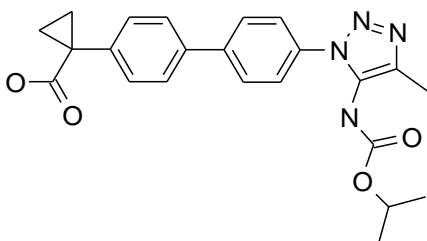
Стадія 3: 1-[4'-[5-((R)-втор-Бутоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонова кислота

У круглодонній колбі на 20 мл метиловий ефір 1-[4'-[5-((R)-втор-бутоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти (37 мг; 0,0825 ммоль) об'єднували з THF (2 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях розчин LiOH (34,6 мг; 0,825 ммоль) у воді (0,5 мл), нагрітий для часткового розчинення. Судину закривали і нагрівали на масляній бані при 60 °C протягом 6 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою (35 мл) і підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад екстрагували в органічний шар за допомогою EtOAc (2 x 30 мл), промивали сольовим розчином (30 мл), висушували над MgSO₄, фільтрували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням 1-[4'-[5-((R)-втор-бутоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової

кислоти (40 мг; вихід 112%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{24}H_{26}N_4O_4$ (m/e) 434, фактич. 435 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,37 (br. s., 1H), 9,44 (br. s., 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,56 - 7,72 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,61 (br. s., 1H), 2,21 (s, 3H), 1,38 - 1,66 (m, 4H), 1,03 - 1,34 (m, 5H), 0,85 (dd, J = 10,7, 6,9 Гц, 3H).

Приклад 11

1-[4'-[5-Ізопропоксикарбоніламіно-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: Ізопропіловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

У реакційній судині на 20 мл 3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонову кислоту (100 мг; 0,354 ммоль), пропан-2-ол (21,3 мг; 27,1 мкл; 0,354 ммоль) і триетиламін (35,8 мг; 49,3 мкл; 0,354 ммоль) об'єднували з толуолом (2,5 мл) з одержанням жовтої суспензії і до цієї суміші додавали дифенілфосфорилазид (97,4 мг; 76,3 мкл; 0,354 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 80 °C протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Вносили додаткові реагенти: пропан-2-ол (10,7 мг; 13,6 мкл; 0,177 ммоль), триетиламін (72,6 мг; 100 мкл; 0,717 ммоль) і дифенілфосфорилазид (97,4 мг; 76,3 мкл; 0,354 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 80 °C протягом 2 г і охолоджували до

кімнатної температури. Реакційну суміш наносили на Celite і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-40% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували, висушували з суміші DCM / гексан, з одержанням ізопропілового ефіру [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (141 мг; чистота 60%, вихід 70,4%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{13}H_{15}BrN_4O_2$ (m/e) 338/340, фактич. 339/341 (M+H, ES⁺).

Стадія 2: Метилловий ефір 1-[4'-(5-ізопропоксикарбоніламіно-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти

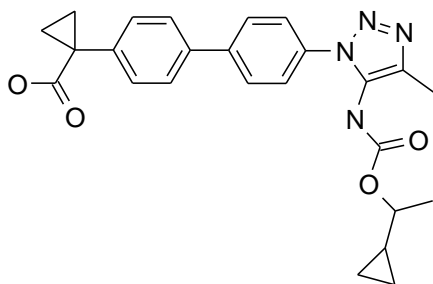
У судині на 20 мл метилловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (83,4 мг; 0,276 ммоль), ізопропіловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (130 мг; 0,230 ммоль), фосфат трикалію (146 мг; 0,690 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (Sphos) (28,3 мг; 0,069 ммоль) і Pd(OAc)₂ (7,7 мг; 0,0345 ммоль) об'єднували з толуолом (2 мл) і водою (0,5 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтої суспензії. Атмосферу в реакційній судині замінювали на азот, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 100 °C протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (8 мл), фільтрували через Celite, промивали за допомогою EtOAc (2 x 6 мл), висушували і розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 1-[4'-(5-ізопропоксикарбоніламіно-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти (44,3 мг; вихід 44,3%) у вигляді твердої речовини. LC/MS розр. $C_{24}H_{26}N_4O_4$ (m/e) 434, фактич. 435 (M+H, ES⁺).

Стадія 3: 1-[4'-(5-ізопропоксикарбоніламіно-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонова кислота

У круглодонній колбі на 20 мл метилловий ефір 1-[4'-(5-ізопропоксикарбоніламіно-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти (39 мг; 0,0898 ммоль) об'єднували з THF (2 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях розчин LiOH (37,7 мг; 0,898 ммоль) у воді (0,5 мл) нагрітий для часткового розчинення. Судину закривали і нагрівали на масляній бані при 60 °C протягом 6 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою (35 мл) і підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад екстрагували в органічний шар за допомогою EtOAc (2 x 30 мл), промивали сольовим розчином (30 мл), висушували над MgSO₄, фільтрували, концентрували, висушували з суміші DCM / гексан з одержанням 1-[4'-(5-ізопропоксикарбоніламіно-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти (32,5 мг; вихід 86,1%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{23}H_{24}N_4O_4$ (m/e) 420, фактич. 421 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,38 (br. s., 1H), 9,43 (br. s., 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,57 - 7,74 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,76 (br. s., 1H), 2,20 (s, 3H), 1,43 - 1,57 (m, 2H), 1,02 - 1,34 (m, 8H).

Приклад 12

1-[4'-(5-(1-Циклопропілетоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: 1-Циклопропілетилловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

У реакційній судині на 20 мл 3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонову кислоту (300 мг; 1,06 ммоль), 1-циклопропілетанол (139 мг; 1,61 ммоль) і триетиламін (218 мг; 0,3 мл; 2,15 ммоль) об'єднували з толуолом (10 мл) з одержанням жовтого розчину і до цієї суміші додавали дифенілфосфорилазид (585 мг; 0,458 ммоль; 2,13 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 65 °C протягом 2,5 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за

допомогою EtOAc і промивали водою, насиченим розчином хлориду амонію і сольовим розчином. Водні шари одноразово екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднували, висушували над MgSO_4 , фільтрували, концентрували, розбавляли за допомогою DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан, з одержанням 1-циклопропілетилового ефіру [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (267 мг; вихід 68,9%) у вигляді безбарвної воскоподібної твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2$ (m/e) 364/366, фактич. 365/367 (M+H, ES^+).

Стадія 2: Метилловий ефір 1-{4'-[5-(1-циклопропілетоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти

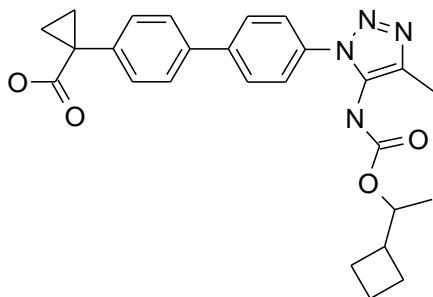
У судині на 20 мл метилловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (238 мг; 0,789 ммоль), 1-циклопропілетиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (240 мг; 0,657 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPhos) (80,9 мг; 0,197 ммоль), фосфат трикалію (418 мг; 1,97 ммоль) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (22,1 мг; 0,0986 ммоль) об'єднували з толуолом (8 мл) і водою (2 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтої суспензії. Атмосферу в реакційній судині замінювали на азот, судину закривали, нагрівали в сухому блоці при 80 °C протягом 2,5 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою і сольовим розчином. Водні шари екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднували, висушували над MgSO_4 , фільтрували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 1-{4'-[5-(1-циклопропілетоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (214,2 мг; вихід 70,8%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ (m/e) 460, фактич. 461 (M+H, ES^+).

Стадія 3: 1-{4'-[5-(1-Циклопропілетоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонова кислота

У круглодонній колбі на 250 мл метилловий ефір 1-{4'-[5-(1-циклопропілетоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (205 мг; 0,447 ммоль) об'єднували з THF (8 мл) і етанолом (8 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях NaOH (1 н; 4,5 мл; 4,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою, концентрували, розбавляли великою кількістю води і підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад фільтрували, промивали водою і гексаном і висушували у вакуумі і в ексикаторі з одержанням 1-{4'-[5-(1-циклопропілетоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (165,4 мг; вихід 82,9%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ (m/e) 446, фактич. 447 (M+H, ES^+). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,37 (br. s., 1H), 9,47 (br. s., 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,55 - 7,74 (m, 4H), 7,45 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,12 (br. s., 1H), 2,20 (s, 3H), 1,41 - 1,55 (m, 2H), 0,84 - 1,32 (m, 6H), -0,03 - 0,59 (m, 4H).

Приклад 13

1-{4'-[5-(1-Циклобутилетоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: 1-Циклобутилетиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

У реакційній судині на 20 мл 3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонову кислоту (300 мг; 1,06 ммоль), 1-циклобутилетанол (170 мг; 1,70 ммоль) і триетиламін (218 мг; 0,3 мл; 2,15 ммоль) об'єднували з толуолом (10 мл) з одержанням жовтого розчину і до цієї суміші додавали дифенілфосфорилазид (585 мг; 0,458 ммоль; 2,13 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 65 °C протягом 2,5 г і

охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою, насиченим хлоридом амонію і сольовим розчином. Водні шари одноразово екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднували, висушували над MgSO_4 , фільтрували, концентрували, розбавляли за допомогою DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням 1-циклопропілетилового ефіру [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (295,2 мг; вихід 73,2%) у вигляді безбарвної воскоподібної твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_2$ (m/e) 378/380, фактич. 379/381 (M+H, ES⁺).

Стадія 2: Метилловий ефір 1-{4'-[5-(1-циклобутилетоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти

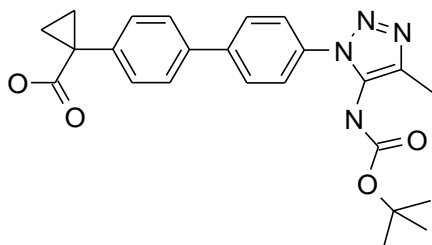
У судині на 20 мл метилловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (258 мг; 0,854 ммоль), 1-циклобутилетиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (270 мг; 0,712 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPhos) (87,7 мг; 0,214 ммоль), фосфат трикалію (453 мг; 2,14 ммоль) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (24,0 мг; 0,107 ммоль) об'єднували з толуолом (8 мл) і водою (2 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтої суспензії. Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали в сухому блоці при 80 °C протягом 2,5 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою і сольовим розчином. Водні шари екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднували, висушували над MgSO_4 , фільтрували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 1-{4'-[5-(1-циклобутилетоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти (223,6 мг; вихід 66,2%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ (m/e) 474, фактич. 475 (M+H, ES⁺).

Стадія 3: 1-{4'-[5-(1-Циклобутилетоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонова кислота

У круглодонній колбі на 250 мл метилловий ефір 1-{4'-[5-(1-циклобутилетоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти (214,5 мг; 0,452 ммоль) об'єднували з THF (8 мл) і етанолом (8 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях NaOH (1 н; 4,5 мл; 4,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою, концентрували, розбавляли великою кількістю води і підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад фільтрували, промивали водою і гексаном і висушували у вакуумі і в ексикаторі з одержанням 1-{4'-[5-(1-циклобутилетоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти (174 мг; вихід 83,6%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ (m/e) 460, фактич. 461 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,39 (br. s., 1H), 9,47 (br. s., 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,64 (dd, J = 18,7, 8,2 Гц, 4H), 7,46 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,67 (br. s., 1H), 2,36 (br. s., 1H), 2,20 (s, 3H), 1,54 - 2,02 (m, 6H), 1,43 - 1,53 (m, 2H), 1,17 - 1,31 (m, 2H), 1,05 (br. s., 3H).

Приклад 14

1-{4'-[5-(3-трет-Бутоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: трет-Бутиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

У реакційній судині на 20 мл 3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонову кислоту (500 мг; 1,77 ммоль), 2-метилпропан-2-ол (197 мг; 2,66 ммоль) і триетиламін (359 мг; 0,494 мл; 3,54 ммоль) об'єднували з толуолом (10 мл) з одержанням жовтого розчину і до цієї суміші додавали дифенілфосфорилазид (946 мг; 0,764 мл; 3,54 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 65 °C протягом 2 г і

охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, розбавляли за допомогою DCM, і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-40% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан, з одержанням трет-бутилового ефіру [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (420 мг; вихід 67,1%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{14}H_{17}BrN_4O_2$ (m/e) 352/3354, фактич. 353/355 (M+H, ES⁺).

Стадія 2: Метилловий ефір 1-[4'-(5-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбоненової кислоти

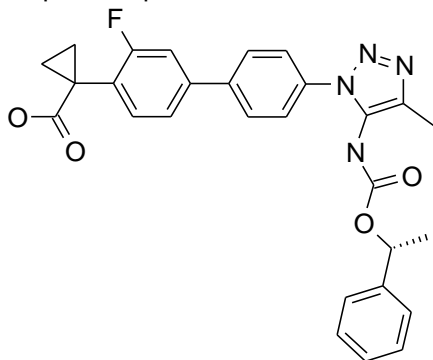
У судині на 20 мл метилловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбоненової кислоти (395 мг; 1,31 ммоль), трет-бутиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (420 мг; 1,19 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPHos) (146 мг; 0,357 ммоль), фосфат трикалію (757 мг; 3,57 ммоль) і Pd(OAc)₂ (40 мг; 0,178 ммоль) об'єднували з толуолом (10 мл) і водою (2 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтої суспензії. Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали в сухому блоці при 100 °C протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували, промивали водою (5 мл) і EtOAc (60 мл). Фільтрат розбавляли водою (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc. Водний шар знову екстрагували за допомогою EtOAc (40 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином, об'єднували, висушували над MgSO₄, фільтрували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 1-[4'-(5-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбоненової кислоти (420 мг; вихід 78,8%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{25}H_{28}N_4O_4$ (m/e) 448, фактич. 449 (M+H, ES⁺).

Стадія 3: 1-[4'-(5-трет-Бутоксикарбоніламіно-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбоненова кислота

У судині на 8 мл метилловий ефір 1-[4'-(5-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбоненової кислоти (22,1 мг; 0,047 ммоль) об'єднували з THF (4 мл) і до цієї суміші додавали по краплях NaOH (1 н; 0,5 мл; 0,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, додавали воду (2 мл) і потім перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою, концентрували, розбавляли великою кількістю води і підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад фільтрували, промивали водою і гексаном і висушували у вакуумі і в ексикаторі з одержанням 1-[4'-(5-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбоненової кислоти (17,1 мг; вихід 83,7%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{24}H_{26}N_4O_4$ (m/e) 434, фактич. 435 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,40 (br. s., 1H), 9,24 (br. s., 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,58 - 7,71 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,16 - 1,55 (m, 13H).

Приклад 15

1-{3-Фтор-4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбоненова кислота



Стадія 1: 1-(4-Бром-2-фторфеніл)-циклопропанкарбонітрил

У круглодонній колбі на 0,5 л 2-(4-бром-2-фторфеніл)ацетонітрил (10 г; 46,7 ммоль), розчинений в THF (50 мл), додавали по краплях в атмосфері азоту до NaN у вигляді кашки (60% дисперсія в мінеральному маслі, 4,11 г; 103 ммоль) в DMF (100 мл). Реакційну суміш перемішували на крижаній бані протягом 30 хв. До цієї охолодженої суміш додавали 1,2-диброметан (8,78 г; 5,71 мл; 46,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту на крижаній бані і доводили до кімнатної температури протягом 3 г. Реакційну суміш розбавляли за

допомогою EtOAc (500 мл), фільтрували і промивали водою і сольовим розчином. Водні шари екстрагували за допомогою EtOAc (250 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над MgSO_4 , фільтрували, і концентрували з одержанням 1-(4-бром-2-фторфеніл)циклопропанкарбонітрилу (13,7 г; вихід 122%) у вигляді червоного воскоподібної / твердої речовини /масла. LC/MS розр. для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrFN}$ (m/e) 239/241, фактич. 240/242 ($\text{M}+\text{H}$, ES^+).

Стадія 2: 1-(4-Бром-2-фторфеніл)-циклопропанкарбонова кислота

У круглодонній колбі на 1 л 1-(4-бром-2-фторфеніл)циклопропанкарбонітрил (11,2 г; 46,7 ммоль) і LiOH (58 г; 1,38 моль) об'єднували з водою (230 мл) з одержанням жовтої суспензії. Цю суміш нагрівали на масляній бані при 100°C протягом ночі. Суміш розводили до 1 л сумішшю води і льоду і екстрагували етиловим ефіром (3 x 300 мл). Утворювалася невелика кількість білої нерозчинної речовини на межі фаз, яка не переходила у водний шар. Водний шар підкисляли концентрованим розчином HCl (приблизно 110 мл) повільно, з додаванням льоду. Утворювався дуже дрібний осад, і одержаний молочний розчин не фільтрували, а екстрагували за допомогою DCM (4 x 250 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над MgSO_4 , фільтрували, і концентрували з одержанням 1-(4-бром-2-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти (10,87 г; вихід 89,9%) у вигляді жовтої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrFO}_2$ (m/e) 258/260, фактич. 259/261 ($\text{M}+\text{H}$, ES^+).

Стадія 3: Метилловий ефір 1-(4-бром-2-фторфеніл)-циклопропанкарбонової кислоти

У круглодонній колбі на 1 л 1-(4-бром-2-фторфеніл)циклопропанкарбонову кислоту (10,8 г; 41,7 ммоль) об'єднували з DMF (180 мл) з одержанням жовтого розчину і до цього розчину при перемішуванні на магнітній мішалці додавали K_2CO_3 (17,3 г; 125 ммоль). До цієї суміші додавали по краплях протягом 1 г метилйодид (47,3 г; 20,9 мл; 333 ммоль), розчинений в DMF (20 мл). Одержану жовту суспензію перемішували при КТ протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, розбавляли водою (500 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 x 500 мл). Шари EtOAc промивали водою, сольовим розчином (250 мл), об'єднували, висушували над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням метилового ефіру 1-(4-бром-2-фторфеніл)-циклопропанкарбонової кислоти (10,3 г; вихід 90,5%) у вигляді світло-коричневого масла. LC/MS розр. для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrFO}_2$ (m/e) 272/274, фактич. 273/275 ($\text{M}+\text{H}$, ES^+).

Стадія 4: Метилловий ефір 1-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти

У реакційній судині на 350 мл метил-1-(4-бром-2-фторфеніл)-циклопропанкарбоксилат (10,3 г; 37,7 ммоль), BISPIN (11,5 г; 45,3 ммоль) і ацетат калію (7,4 г; 75,4 ммоль) об'єднували з 1,4-діоксаном (77,2 мл) з одержанням світло-коричневої суспензії. Через цю суміш продували азот (5 хв) і додавали $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})\text{-DCM}$ (1,54 г; 1,89 ммоль). Судину закривали і нагрівали на масляній бані при 80°C протягом 4 г. Реакційну суміш фільтрували через Celite, промивали за допомогою DCM, концентрували, розбавляли етиловим ефіром (500 мл) і промивали водою (2 x 500 мл). Перший водний шар фільтрували для видалення чорної твердої речовини і промивали етиловим ефіром. Цей фільтрат об'єднували з другим водним шаром і екстрагували етиловим ефіром (500 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином (250 мл), об'єднували, висушували над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням червоного масла. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-20% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували і концентрували з одержанням неочищеного продукту (12,32 г) у вигляді жовтого масла.

Неочищений продукт був сумішшю початкових речовин і продукту, і його знову вводили в реакцію в таких же умовах. У реакційну судину на 350 мл; що містить неочищений продукт, і 1,4-діоксан (200 мл), додавали BISPIN (13,6 г; 53,6 ммоль) і ацетат калію (8,77 г; 89,3 ммоль) з одержанням світло-коричневої суспензії. Через цю суміш продували азот (5 мін) і додавали $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})$ (3,65 г; 4,47 ммоль). Судину закривали і реакційну суміш нагрівали на масляній бані при 80°C протягом 3,5 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури протягом 5 діб. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і вод, концентрували і розбавляли великим об'ємом EtOAc (200 мл) і води (200 мл). Одержана чорна суміш не піддавалася розділенню. Частину (200 мл) водного шару (перший водний шар) видаляли з ділильної воронки, а суміш, що залишилася, промивали сольовим розчином (2 x 200 мл; другий і третій водний / сольовий шари). Чорну суміш, що залишилася в ділильній воронці, фільтрували з одержанням у фільтраті двох фаз. Їх розділяли, і органічний шар (перший органічний шар) висушували над MgSO_4 . До першого водного і другого водного / сольового шарів додавали EtOAc (200 мл на кожен), змішували, фільтрували через цю ж воронку, розділяли, і кожен органічний шар промивали третім водним / сольовим шаром. Другий і третій органічні шари об'єднували з першим, що містить MgSO_4 , висушували, фільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту (24 г). Цю речовину розчиняли у

мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-20% EtOAc в гексані). Потрібні фракції концентрували і висушували з суміші DCM/гексан з одержанням метилового ефіру 1-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (6,9 г; вихід 48,2%) у вигляді масла, яке отвердівало

5 (кристалізувалося) у вигляді білої твердої речовини при охолодженні до кімнатної температури. LC/MS розр. для $C_{17}H_{22}BFO_4$ (m/e) 320, фактич. 321 (M+H, ES⁺).

Стадія 5: Метильний ефір 1-{3-фтор-4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти

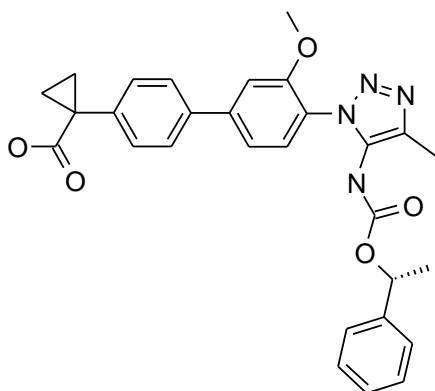
У судині на 20 мл метильний ефір 1-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (383 мг; 0,320 ммоль), трет-бутиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (400 мг; 0,997 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPHos) (123 мг; 0,299 ммоль), фосфат трикалію (635 мг; 2,99 ммоль) і Pd(OAc)₂ (33,6 мг; 0,150 ммоль) об'єднували з толуолом (10 мл) і водою (2 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтої суспензії. Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали в сухому блоці при 80 °C протягом 4,5 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc, промивали водою і сольовим розчином, висушували над MgSO₄, фільтрували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 1-{3-фтор-4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (380 мг; вихід 74,1%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{29}H_{27}FN_4O_4$ (m/e) 514, фактич. 515 (M+H, ES⁺).

Стадія 6: 1-{3-Фтор-4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонова кислота

У круглодонній колбі на 200 мл метильний ефір 1-{3-фтор-4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (380 мг; 0,739 ммоль) об'єднували з THF (10 мл) і MeOH (10 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях 1 M NaOH (7,39 мл; 7,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 діб, зберігали в холодильнику протягом 2,5 діб. Реакційну суміш розбавляли водою, концентрували, розбавляли великою кількістю води і підкисляли за допомогою 1 N HCl. Одержаний осад фільтрували, промивали водою і гексаном і висушували у вакуумі і в ексикаторі з одержанням 1-{3-фтор-4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (303 мг; вихід 82%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{28}H_{25}FN_4O_4$ (m/e) 500, фактич. 501 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,50 (br. s., 1H), 9,70 (br. s., 1H), 7,89 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 7,43 - 7,71 (m, 5H), 6,86 - 7,42 (m, 5H), 5,70 (br. s., 1H), 2,17 (s, 3H), 1,26 - 1,64 (m, 5H), 1,16 - 1,25 (m, 2H).

Приклад 16

40 1-{3'-Метокси-4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: 1-Азидо-4-бром-2-метоксибензол

До суміші 4-бром-2-метоксифенілборонової кислоти (5 г; 21,7 ммоль), азиду натрію (2,11 г; 32,5 ммоль) і ацетату міді (II) (393 мг; 2,17 ммоль) в двоголовій круглодонній колбі на 100 мл додавали метанол (40 мл) при кімнатній температурі, в атмосфері азоту. Одержаний коричневий розчин перемішували протягом 15 г при кімнатній температурі і колбу розгерметизували, відкривши один отвір. В межах декількох хвилин колір починав мінятися з

переходом в коричневу суспензію, і потім отвір знову затикали пробкою. Через 15 г при кімнатній температурі суміш залишалася практично такого ж коричневого кольору. Потім пробку знову виймали, і суміш почала повільно темніти. Аналіз за допомогою ТШХ показав наявність нової плями. Потім реакційну суміш нагрівали за допомогою теплової гармати для завершення реакції. Протягом цього періоду суміш перетворювалася на сіру суспензію, потім суміш витримували 1 г при кімнатній температурі реакційну, після чого вливали її в суміш насиченого хлориду амонію і гідроксиду амонію. Органічну речовину екстрагували діетиловим ефіром (2 x 100 мл) і об'єднані екстракти промивали сольовим розчином і висушували над безводним MgSO_4 . В результаті фільтрації і концентрації одержували неочищене масло, яке очищали хроматографією на колонці ISCO (120 г), елюювали гексаном. Одержані фракції об'єднували і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 1-азидо-4-бром-2-метоксибензолу у вигляді світло-жовтого масла (4,14 г; вихід 84%).

Стадія 2: Метилловий ефір 3-(4-бром-2-метокси-феніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти

Розчин 1-азидо-4-бром-2-метоксибензолу (3,95 г; 17,3 ммоль) і метил-бут-2-іноату (1,7 г; 17,3 ммоль) в толуолі (36 мл) нагрівали до 150°C і перемішували протягом 15 г при цій температурі, при цьому аналіз за допомогою ТШХ показав присутність двох нових плям. В ході перемішування протягом 15 г, суміш повільно переходила з розчину світло-жовтого кольору в темно-коричневий розчин. Потім нагрівання припиняли і толуол видаляли у вакуумі з одержанням темно-коричневого масла (~8,0 г), яке очищали хроматографією на колонці ISCO (120 г), елюювали за допомогою 0-50% ЕА в гексані з одержанням всіх плям. Цільовий регіоізомер, метилловий ефір 3-(4-бром-2-метокси-феніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти, виділяли у вигляді темно-коричневого в'язкого масла (250 мг; вихід 4,5%). LC/MS розр. для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_3$ (m/e) 326, фактич. 328 [M+H, ES^+].

Стадія 3: 3-(4-Бром-2-метоксифеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота

До розчину метил-1-(4-бром-2-метоксифеніл)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилату (220 мг; 0,68 ммоль) у THF (4 мл) додавали надлишок гідроксиду літію моногідрату (283 мг; 6,75 ммоль) у воді (1,0 мл) при кімнатній температурі. Одержаний коричневий розчин нагрівали до 50°C на масляній бані протягом 3 г, при цьому аналіз за допомогою LCMS показав відсутність початкової речовини. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли у вакуумі. Після розбавлення за допомогою NaOH (~5 мл) і вод (50 мл), нейтральні домішки екстрагували діетиловим ефіром (2 x 50 мл). Лужний водний шар нейтралізували за допомогою 1 н HCl, і одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали водою і гексаном. Після висушування на повітрі виділяли 155 мг (вихід 74%) 3-(4-бром-2-метоксифеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_3$ (m/e) 312, фактич. 314,0 [M+H, ES^+].

Стадія 4: (R)-1-Фенілетилловий ефір [3-(4-бром-2-метоксифеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

До суспензії 1-(4-бром-2-метоксифеніл)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбонової кислоти (152 мг; 0,49 ммоль) в толуолі (4 мл) у флаконі додавали при кімнатній температурі, в атмосфері азоту триетиламін (49,3 мг; 67,9 мкл; 0,489 ммоль). До одержаного коричневого розчину додавали дифенілфосфорилазид (134 мг; 105 мкл; 0,49 ммоль), а потім (R)-1-фенілетанол (59,5 мг; 58,8 мкл; 0,49 ммоль) при кімнатній температурі, в атмосфері азоту. Потім гумову прокладку замінювали кришкою, і одержаний коричневий розчин нагрівали до 80°C і перемішували його протягом 3 г при цій температурі. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли у вакуумі. Одержане коричневе масло очищали хроматографією на колонці ISCO (80 г), елюювали за допомогою 0-100% ЕА в гексані. Необхідні фракції об'єднували і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням (R)-1-фенілетилового ефіру [3-(4-бром-2-метоксифеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (173 мг; вихід 82%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_3$ (m/e) 431, фактич. 432,9 [M+H, ES^+].

Стадія 5: Метилловий ефір 1-{3'-метокси-4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти

До суміші (R)-1-фенілетилового ефіру [3-(4-бром-2-метоксифеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (100 мг; 0,23 ммоль), метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)циклопропанкарбоксилату (105 мг; 0,35 ммоль), ацетату паладію (II) (7,81 мг; 0,035 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфенілу (28,6 мг; 0,69 ммоль) і триосновного фосфату калію (148 мг; 0,69 ммоль) додавали при кімнатній температурі, в атмосфері азоту попередньо дегазований толуол (4,5 мл) і воду (1,0 мл). Одержану світло-жовту суспензію нагрівали до 105°C і перемішували протягом 2 г, при цьому аналіз за

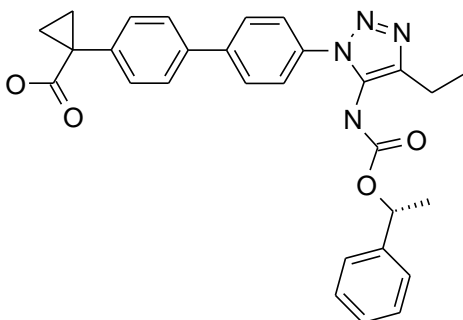
допомогою ТШХ показав відсутність початкової речовини. Протягом 1 г реакційна суміш ставала чорною. Через 2 г реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і вливали в суміш води і сольового розчину. Органічну речовину екстрагували за допомогою ЕА (2 x 50 мл) і об'єднаних екстрактів промивали сольовим розчином і висушували над безводним MgSO_4 . В результаті фільтрації і концентрації одержували неочищений залишок, який очищали хроматографією на колонці ISCO (40 г), елюювали за допомогою 0-100% ЕА в гексані. Потрібні фракції об'єднували і розчинник видаляли у вакуумі з виділенням метилового ефіру 1-{3'-метокси-4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (95 мг; вихід 75%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ (m/e) 526, фактич. 527,1 [M+H, ES^+].

Стадія 6: 1-{3'-Метокси-4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонова кислота

До розчину метилового ефіру 1-{2'-метокси-4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (87 мг; 0,17 ммоль) в THF (4,5 мл) і етанолі (4,5 мл) додавали при кімнатній температурі надлишок 1 М гідроксиду натрію (1,65 мл; 1,65 ммоль). Одержаний безбарвний розчин перемішували протягом 15 г, при цьому аналіз за допомогою LCMS показав відсутність початкової речовини. Потім розчинник видаляли у вакуумі і лужний водний шар розбавляли водою і нейтралізували за допомогою 1 н HCl. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали водою і гексаном. Після висушування на повітрі виділяли 50 мг (вихід 59%) 1-{3'-метокси-4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$ (m/e) 512, фактич. 513,1 [M+H, ES^+]. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 12,40 (br. s., 1H), 9,43 (br. s., 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,41 - 7,51 (m, 3H), 7,18 - 7,39 (m, 7H), 5,70 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,34 - 1,56 (m, 5H), 1,16 - 1,24 (m, 2H).

Приклад 17

1-{4'-[4-Етил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: Етиловий ефір 3-(4-бромфеніл)-5-етил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти

До розчину 1-азидо-4-бромбензолу (5 г; 25,2 ммоль) в толуолі (50 мл) додавали чистий етиловий ефір 2-пентиноївої кислоти (3,19 г; 25,2 ммоль) в закритій трубці на 250 мл і потім витримували його 2 хвилини в атмосфері азоту. Далі колбу закривали щільно прилеглою кришкою і одержаний світло-жовтий розчин нагрівали до 150 °C і перемішували протягом 2 г, при цьому аналіз за допомогою ТШХ показав присутність двох нових плям, а аналіз за допомогою LCMS - присутність бажаної речовини. Потім темно-коричневу реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли у вакуумі. Одержаний темно-коричневою залишок (8,3 г) очищали хроматографією на колонці ISCO (330 г), елюювали за допомогою 0-50% ЕА в гексані. Верхню пляму в ТШХ виділяли як цільовий етиловий ефір 3-(4-бромфеніл)-5-етил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти у вигляді брудно-білої твердої речовини (2,83 г; вихід 34,6%), а нижня пляма була підтверджена як побічний регіоізомер, етиловий ефір 3-(4-бромфеніл)-5-етил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти, який виділяли у вигляді світло-коричневого масла (3,44 г; вихід 42%). LC/MS розр. для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (m/e) 324, фактич. 326 [M+H, ES^+].

Стадія 2: 3-(4-Бромфеніл)-5-етил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота

До коричневого розчину етилового ефіру 3-(4-бромфеніл)-5-етил-3Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (2,8 г; 8,64 ммоль) в THF (40 мл) додавали при кімнатній температурі розчин гідроксиду літію моногідрату (1,81 г; 43,2 ммоль) у воді (10 мл). Одержаний коричневий розчин перемішували протягом 15 г при кімнатній температурі, і при цьому аналіз за допомогою LCMS показав відсутність початкової речовини. Потім розчинник видаляли у вакуумі. Після

розбавлення за допомогою NaOH (~5 мл) і вод (50 мл) нейтральні домішки екстрагували діетиловим ефіром (100 мл), і з ним так само пішло коричневе забарвлення. Лужний водний шар нейтралізували за допомогою 1 н HCl, і одержану білу тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали водою і гексаном. Після висушування на повітрі виділяли 2,13 г (вихід 83%) 3-(4-бромфеніл)-5-етил-3H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{11}H_{10}BrN_3O_2$ (m/e) 296, фактич. 297,7 [M+H, ES⁺].

Стадія 3: (R)-1-Фенілетиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-етил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбаїнової кислоти

До суспензії 3-(4-бромфеніл)-5-етил-3H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (592 мг; 2,0 ммоль) в толуолі (10 мл) у флаконі додавали при кімнатній температурі, в атмосфері азоту триетиламін (202 мг; 279 мкл; 2,0 ммоль). До одержаного коричневого розчину додавали при кімнатній температурі, в атмосфері азоту дифенілфосфорилазид (550 мг; 431 мкл; 2,0 ммоль), а потім (R)-1-фенілетанол (244 мг; 241 мкл; 2,0 ммоль). Після цього одержаний світло-коричневий розчин нагрівали до 80 °C і перемішували протягом 2 г при цій температурі. Потім прозору світло-коричневу реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і видаляли розчинник у вакуумі. Одержане коричневе масло очищали хроматографією на колонці ISCO (80 г), елюювали за допомогою 0-100% EA в гексані з одержанням цільового (R)-1-фенілетилового ефіру [3-(4-бромфеніл)-5-етил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбаїнової кислоти (696 мг; вихід 89%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{19}H_{19}BrN_4O_2$ (m/e) 415, фактич. 417 [M+H, ES⁺].

Стадія 4: Метиловий ефір 1-{4'-[4-етил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонілової кислоти

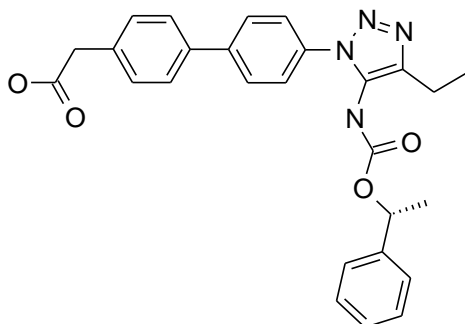
До суміші (R)-1-фенілетилового ефіру [3-(4-бромфеніл)-5-етил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбаїнової кислоти (300 мг; 0,72 ммоль), метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)циклопропанкарбоксилату (327 мг; 1,08 ммоль), ацетату паладію (II) (24,3 мг; 0,11 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфенілу (89,0 мг; 0,22 ммоль) і триосновного фосфату калію (460 мг; 2,17 ммоль) додавали попередньо дегазований толуол (9,0 мл) і воду (2,0 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Одержану світло-жовту суспензію нагрівали до 105 °C і перемішували протягом 2 г, при цьому аналіз за допомогою ТШХ показав відсутність початкової речовини. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і вливали в суміш води і сольового розчину. Органічну речовину екстрагували в EA (2 x 50 мл) і об'єднаних екстрактах промивали сольовим розчином і висушували над безводним MgSO₄. В результаті фільтрації і концентрації одержували неочищений залишок, який очищали хроматографією на колонці ISCO (80 г), елюювали за допомогою 0-100% EA в гексані. Потрібні фракції об'єднували і розчинник видаляли у вакуумі з виділенням цільового метилового ефіру 1-{4'-[4-етил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонілової кислоти (240 мг; вихід 65%). LC/MS розр. для $C_{30}H_{30}N_4O_4$ (m/e) 510, фактич. 511,1 [M+H, ES⁺].

Стадія 5: 1-{4'-[4-Етил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонілова кислота

До розчину метилового ефіру 1-{4'-[4-етил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонілової кислоти (234 мг; 0,46 ммоль) в THF (10 мл) і етанолі (10 мл) додавали при кімнатній температурі надлишок 1,0 М гідроксиду натрію (4,58 мл; 4,58 ммоль). Одержаний безбарвний розчин перемішували протягом 15 г, при цьому аналіз за допомогою LCMS показав відсутність початкової речовини. Потім розчинник видаляли у вакуумі і лужний водний шар розбавляли водою і нейтралізували за допомогою 1 н HCl. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали водою і гексаном. Після висушування на повітрі виділяли 193 мг (вихід 85%) 1-{4'-[4-етил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонілової кислоти у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{29}H_{28}N_4O_4$ (m/e) 496, фактич. 497,1 [M+H, ES⁺]. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,40 (br. s., 1H), 9,66 (br. s., 1H), 7,83 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,34 (br. s., 5H), 5,71 (br. s., 1H), 2,56 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 1,36 - 1,60 (m, 5H), 1,16 - 1,23 (m, 5H).

Приклад 18

{4'-[4-Етил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтова кислота



Стадія 1: Етиловий ефір {4'-[4-етил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтової кислоти

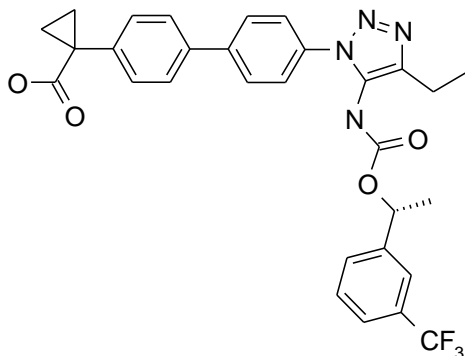
До суміші (R)-1-фенілетил-1-(4-бромфеніл)-4-етил-1H-1,2,3-триазол-5-ілкарбамату (200 мг; 0,48 ммоль), етил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетату (210 мг; 0,72 ммоль), ацетату паладію (II) (16,2 мг; 0,072 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфенілу (59,3 мг; 0,144 ммоль) і триосновного фосфату калію (307 мг; 1,44 ммоль) додавали при кімнатній температурі, в атмосфері азоту попередньо дегазований толуол (4,5 мл) і воду (1,0 мл). Одержану світло-жовту суспензію нагрівали до 105 °C і перемішували протягом 1 г, при цьому аналіз за допомогою ТШХ показав відсутність початкової речовини. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і вливали в суміш води і сольового розчину. Органічну речовину екстрагували в ЕА (2 x 50 мл) і об'єднаних екстрактах промивали сольовим розчином і висушували над безводним MgSO₄. В результаті фільтрації і концентрації одержували неочищений залишок, який очищали хроматографією на колонці ISCO (80 г), елюювали за допомогою 0-100% ЕА в гексані. Потрібні фракції об'єднували і розчинник видаляли у вакуумі з виділенням етилового ефіру {4'-[4-етил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтової кислоти (133 мг; вихід 55%). LC/MS розр. для C₂₈H₂₈N₄O₄ (m/e) 498, фактич. 499,1 [M+H, ES⁺].

Стадія 2: {4'-[4-Етил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтова кислота

До розчину етилового ефіру {4'-[4-етил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтової кислоти (105 мг; 0,21 ммоль) в THF (5 мл) і етанолі (5,0 мл) додавали при кімнатній температурі надлишок 1 М розчину гідроксиду натрію (2,11 мл; 2,11 ммоль) у воді. Одержаний безбарвний розчин перемішували протягом 15 г при кімнатній температурі, при цьому аналіз за допомогою LCMS показав відсутність початкової речовини. Після цього розчинник видаляли у вакуумі і лужний водний розчин нейтралізували за допомогою 1 н HCl. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали водою і гексаном. Після висушування на повітрі виділяли 74 мг (вихід 75%) {4'-[4-етил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтової кислоти у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для C₂₇H₂₆N₄O₄ (m/e) 470, фактич. 470,1 [M+H, ES⁺]. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,43 (br. s., 1H), 9,16 - 9,88 (m, 1H), 7,84 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 7,70 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,52 - 7,64 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,07 - 7,38 (m, 5H), 5,70 (br. s., 1H), 3,66 (s, 2H), 2,57 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 1,48 (br. s., 3H), 1,20 (t, J = 7,5 Гц, 3H).

Приклад 19

1-(4'-[4-Етил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: (R)-1-(3-Трифторметилфеніл)-етиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-етил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

До суспензії 1-(4-бромфеніл)-4-етил-1H-1,2,3-триазол-5-карбонової кислоти (623 мг; 2,1 ммоль) в толуолі (10 мл) у флаконі додавали при кімнатній температурі, в атмосфері азоту триетиламін (213 мг; 293 мкл; 2,1 ммоль). До одержаного коричневого розчину додавали при кімнатній температурі, в атмосфері азоту дифенілфосфорилазид (579 мг; 453 мкл; 2,1 ммоль) і (R)-1-(3-(трифторметил)феніл)етанол (400 мг; 2,1 ммоль). Потім одержаний світло-коричневий розчин нагрівали до 80 °C і перемішували протягом 2,5 г при цій температурі. Після цього прозору світло-коричневу реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли у вакуумі. Одержане коричневе масла очищали хроматографією на колонці ISCO (80 г), елюювали за допомогою 0-100% ЕА в гексані. Потрібні фракції об'єднували і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням (R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етилового ефіру [3-(4-бромфеніл)-5-етил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (735 мг; вихід 72%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{20}H_{18}BrF_3N_4O_2$ (m/e) 483, фактич. 484,9 [M+H, ES⁺].

Стадія 2: Метилловий ефір 1-(4'-(4-етил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти

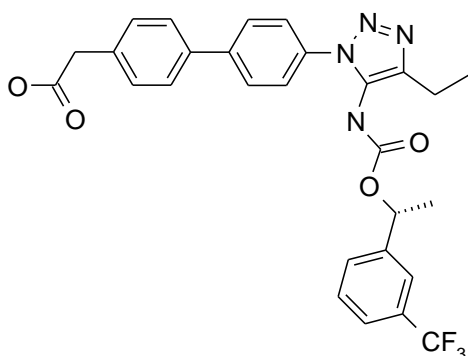
До суміші (R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етилового ефіру [3-(4-бромфеніл)-5-етил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (300 мг; 0,62 ммоль), метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)циклопропанкарбоксилату (281 мг; 0,93 ммоль), ацетату паладію (II) (20,9 мг; 0,09 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфенілу (76,5 мг; 0,19 ммоль) і триосновного фосфату калію (395 мг; 1,86 ммоль) у флаконі додавали при кімнатній температурі, в атмосфері азоту свіжодегазований толуол (4,5 мл) і воду (1,0 мл). Потім судину закривали і одержану світло-жовту суспензію нагрівали до 105 °C і перемішували протягом 1 г, при цьому аналіз за допомогою ТШХ показав відсутність початкової речовини. Далі реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і вливали в суміш води і сольового розчину. Органічну речовину екстрагували за допомогою ЕА (2 x 50 мл) і об'єднані екстракти промивали сольовим розчином і висушували над безводним $MgSO_4$. В результаті фільтрації і концентрації одержували неочищений залишок, який очищали хроматографією на колонці ISCO (80 г), елюювали за допомогою 0-100% ЕА в гексані. Потрібні фракції об'єднували і розчинник видаляли у вакуумі з виділенням метилового ефіру 1-(4'-(4-етил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти (245 мг; вихід 68%). LC/MS розр. для $C_{31}H_{29}F_3N_4O_4$ (m/e) 578, фактич. 579,4 [M+H, ES⁺].

Стадія 3: 1-(4'-(4-Етил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонова кислота

До розчину метилового ефіру 1-(4'-(4-етил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти (240 мг; 0,42 ммоль) в THF (5 мл) і етанолі (5 мл) додавали при кімнатній температурі надлишок 1,0 н водного розчину гідроксиду натрію (4,15 мл; 4,15 ммоль). Одержаний розчин перемішували протягом 15 г при кімнатній температурі, при цьому аналіз за допомогою ТШХ показав відсутність початкової речовини. Потім його розбавляли водою і розчинник видаляли у вакуумі. Нейтральні домішки екстрагували діетиловим ефіром (100 мл) і лужний водний шар нейтралізували за допомогою 1,0 н HCl. Одержаний осад екстрагували за допомогою ЕА (2 x 45 мл) і об'єднані екстракти промивали сольовим розчином. Після висушування і фільтрації розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 1-(4'-(4-етил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл)-циклопропанкарбонової кислоти (219 мг; вихід 93,5%). LC/MS розр. для $C_{30}H_{27}F_3N_4O_4$ (m/e) 564, фактич. 565,3 [M+H, ES⁺]. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,24 (br. s., 1H), 9,28 - 9,93 (m, 1H), 7,82 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,53 - 7,76 (m, 7H), 7,47 (d, J = 8,3 Гц, 3H), 5,80 (br. s., 1H), 2,54 - 2,64 (m, 2H), 1,37 - 1,61 (m, 5H), 1,13 - 1,23 (m, 5H).

Приклади 20

{4'-(4-Етил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфеніл)етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл}-оцтова кислота



Стадія 1: Етиловий ефір {4'-[4-етил-5-((R)-1-(3-трифторметилфенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-оцтової кислоти

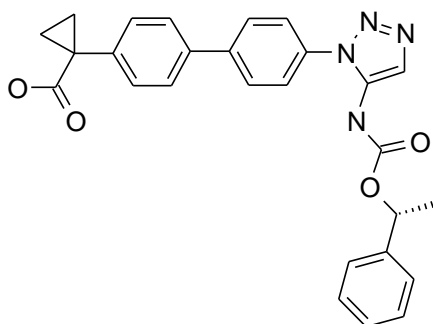
До суміші (R)-1-(3-(трифторметил)феніл)етил-1-(4-бромфеніл)-4-етил-1H-1,2,3-триазол-5-ілкарбамату (200 мг; 0,41 ммоль), етил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетату (120 мг; 0,41 ммоль), ацетату паладію (II) (13,9 мг; 0,06 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфенілу (51,0 мг; 0,12 ммоль) і триосновного фосфату калію (264 мг; 1,24 ммоль) у флаконі додавали при кімнатній температурі, в атмосфері азоту свіжодегазований толуол (4,5 мл) і воду (1,0 мл). Потім судину закривали і одержану світло-жовту суспензію нагрівали до 105 °C і перемішували протягом 1 г, при цьому аналіз за допомогою ТШХ показав відсутність початкової речовини. Далі реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і вливали в суміш води і сольового розчину. Органічну речовину екстрагували за допомогою ЕА (2 x 50 мл) і об'єднаних екстрактів промивали сольовим розчином і висушували над безводним MgSO₄. В результаті фільтрації і концентрації одержували неочищений залишок, який очищали хроматографією на колонці ISCO (80 г), елюювали за допомогою 0-100% ЕА в гексані. Потрібні фракції об'єднували і розчинник видаляли у вакуумі з виділенням етилового ефіру {4'-[4-етил-5-((R)-1-(3-трифторметилфенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-оцтової кислоти (194 мг; вихід 83%). LC/MS розр. для C₃₀H₂₉F₃N₄O₄ (m/e) 566, фактич. 567,4 [M+H, ES⁺].

Стадія 2: {4'-[4-Етил-5-((R)-1-(3-трифторметилфенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-оцтова кислота

До розчину етилового ефіру {4'-[4-етил-5-((R)-1-(3-трифторметилфенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-оцтової кислоти (185 мг; 0,33 ммоль) в THF (5 мл) і етанолі (5 мл) додавали при кімнатній температурі надлишок 1,0 н водного розчину гідроксиду натрію (3,27 мл; 3,27 ммоль). Одержаний безбарвний розчин перемішували протягом 15 г при кімнатній температурі, при цьому аналіз за допомогою ТШХ показав відсутність початкової речовини. Потім його розбавляли водою (~15 мл) і розчинник видаляли у вакуумі. Лужний водний шар нейтралізували за допомогою 1,0 н HCl. Одержаний осад екстрагували за допомогою ЕА (2 x 45 мл) і об'єднаних екстрактів промивали сольовим розчином. Після висушування над безводним MgSO₄ і фільтраціями, розчинник видаляли у вакуумі з одержанням цільової кислоти, яку розчиняли в дихлорметані (~5 мл) і потім розбавляли гексаном. В результаті утворювалася тверда речовина, яку збирали шляхом фільтрації і промивали гексаном. Після висушування на повітрі виділяли 135 мг (вихід 77%) {4'-[4-етил-5-((R)-1-(3-трифторметилфенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-оцтової кислоти у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для C₂₈H₂₅F₃N₄O₄ (m/e) 538, фактич. 539,3 [M+H, ES⁺]. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,40 (s, 1H), 9,30 - 9,92 (m, 1H), 7,83 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,53 - 7,76 (m, 7H), 7,41 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 5,79 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,55 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 1,51 (br. s., 3H), 1,18 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

Приклад 21

1-{4'-[5-((R)-1-Фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: Метилловий ефір 3-(4-бромфеніл)-3H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти

У реакційній судині на 350 мл 1-азидо-4-бромбензол (5 г; 25,2 ммоль) і метилловий ефір пропіонової кислоти (2,12 г; 2,11 мл; 25,2 ммоль) об'єднували з толуолом (50 мл) з одержанням жовтої суспензії. Судину закривали і нагрівали на масляній бані при 150 °C протягом 5,5 г. Реакційну суміш фільтрували, тверду речовину промивали толуолом і EtOAc. Фільтрат концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 3-(4-бромфеніл)-3H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (1,5 г; вихід 21,1%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{10}H_8BrN_3O_2$ (m/e) 281/283, фактич. 282/284 (M+H, ES⁺).

Стадія 2: 3-(4-Бромфеніл)-3H-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота

У круглодонну колбу на 200 мл з метиловим ефіром 3-(4-бромфеніл)-3H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (1,0 г; 3,54 ммоль), розчиненим в THF (30 мл) (коричневою розчин), додавали LiOH (0,81 г; 34 ммоль) у воді (10 мл), з нагріванням для часткового розчинення. Цей розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. Реакційну суміш концентрували, розводили водою (сумарний об'єм 200 мл) і екстрагували етиловим ефіром (2 x 100 мл). Водний шар підкисляли за допомогою 1 н HCl і одержаний осад фільтрували, промивали водою і гексаном і висушували у вакуумі з одержанням 3-(4-бромфеніл)-3H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (0,78 г; вихід 81,7%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_9H_6N_3O_2$ (m/e) 267/269, фактич. 268/270 (M+H, ES⁺).

Стадія 3: (R)-1-Фенілетиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

У реакційній судині на 40 мл 3-(4-бромфеніл)-3H-[1,2,3]триазол-4-карбову кислоту (399 мг; 1,45 ммоль) (R)-1-фенілетанол (265 мг; 0,83 мл; 2,17 ммоль) і триетиламін (293 мг; 0,4 мл; 2,9 ммоль) об'єднували з толуолом (17 мл) з одержанням жовтого розчину і до цієї суміші додавали дифенілфосфорилазид (797 мг; 0,624 мл; 2,89 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 65 °C протягом 3,5 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, розбавляли за допомогою EtOAc, промивали водою і сольовим розчином, і висушували над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM, і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан, з одержанням (R)-1-фенілетилового ефіру [3-(4-бромфеніл)-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (408 мг; вихід 72,8%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{17}H_{15}BrN_4O_2$ (m/e) 386/388, фактич. 387/389 (M+H, ES⁺).

Стадія 4: Метилловий ефір 1-{4'-[5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти

У судині на 20 мл метилловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (93,6 мг; 0,310 ммоль) (R)-1-фенілетиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (100 мг; 0,258 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPhos) (31,8 мг; 0,0775 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (8,7 мг; 0,039 ммоль) і фосфат трикалію (164 мг; 0,0775 ммоль) об'єднували з толуолом (8 мл) і водою (2 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтого розчину. Атмосферу в реакційній судині замінювали на азот, судину закривали, нагрівали в сухому блоці при 80 °C 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (70 мл) і промивали водою (100 мл) і сольовим розчином (50 мл). Водні шари екстрагували за допомогою EtOAc (60 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні

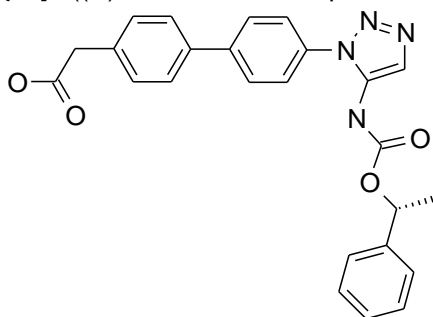
фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 1-{4'-[5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти (45,1 мг; вихід 36,2%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{28}H_{26}N_4O_4$ (m/e) 482, фактич. 483 (M+H, ES⁺).

5 Стадія 5: 1-{4'-[5-((R)-1-Фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонова кислота

У круглодонній колбі на 200 мл метиловий ефір 1-{4'-[5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно) - [1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти (40 мг; 0,0829 ммоль) об'єднували з THF (2 мл) і MeOH (2 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях NaOH (1 M, 1 мл; 1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою, концентрували, розбавляли великою кількістю води і підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад фільтрували, промивали водою і гексаном і висушували у вакуумі і в екскаторі з одержанням 1-{4'-[5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти (28,7 мг; вихід 73,9%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{27}H_{24}N_4O_4$ (m/e) 468, фактич. 469 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,38 (br. s., 1H), 10,04 (br. s., 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,17 - 7,41 (m, 5H), 5,74 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 1,34 - 1,62 (m, 5H), 1,21 (d, J = 2,5 Гц, 2H).

Приклад 22

20 {4'-[5-((R)-1-Фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-оцтова кислота



Стадія 1: Етиловий ефір {4'-[5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-оцтової кислоти

У судині на 20 мл етиловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-оцтової кислоти (89,9 мг; 0,310 ммоль) (R)-1-фенілетиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (100 мг; 0,258 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPhos) (31,8 мг; 0,0775 ммоль), Pd(OAc)₂ (8,7 мг; 0,039 ммоль) і фосфат трикалію (164 мг; 0,0775 ммоль) об'єднували з толуолом (7 мл) і водою (2 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтого розчину. Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали в сухому блоці при 80 °C протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Вносили додаткову кількість етилового ефіру 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-оцтової кислоти (89,9 мг; 0,310 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфенілу (SPhos) (31,8 мг; 0,0775 ммоль) і Pd(OAc)₂ (8,7 мг; 0,039 ммоль). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали в сухому блоці при 80 °C протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (70 мл) і промивали водою (100 мл) і сольовим розчином (50 мл). Водні шари екстрагували за допомогою EtOAc (60 мл) і органічних шарів об'єднували, висушували над MgSO₄, фільтрували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням етилового ефіру {4'-[5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-оцтової кислоти (46 мг; вихід 37,9%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LC/MS (ES) розр. для $C_{27}H_{26}N_4O_4$ (m/e) 470, фактич. 471 (M+H, ES⁺).

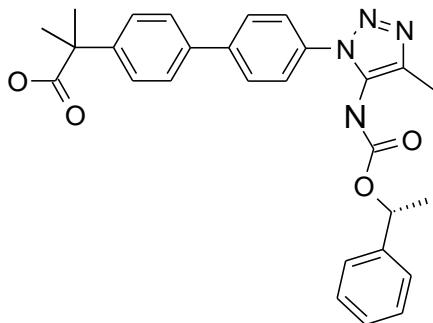
45 Стадія 2: {4'-[5-((R)-1-Фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-оцтова кислота

У круглодонній колбі на 200 мл метиловий ефір 1-{4'-[5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно) - [1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти (41 мг; 0,087 ммоль) об'єднували з THF (2 мл) і MeOH (2 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях NaOH (1 M, 1 мл; 1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою, концентрували, розбавляли

великою кількістю води і підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад фільтрували, промивали водою і гексаном і висушували у вакуумі і в ексікаторі з одержанням {4'-[5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-оцтової кислоти (28,6 мг; вихід 74,2%) у вигляді жовтої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{25}H_{22}N_4O_4$ (m/e) 442, фактич. 443 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,39 (br. s., 1H), 10,03 (br. s., 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,13 - 7,39 (m, 5H), 5,74 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 3,66 (s, 2H), 1,46 (br. s., 3H).

Приклад 23

2-Метил-2-{4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-пропіонова кислота



Стадія 1: (R)-1-Фенілетиловий ефір {5-метил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

У судині на 20 мл (R)-1-фенілетил-1-(4-бромфеніл)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ілкарбамат (2,39 г; 5,96 ммоль), BISPIN (1,82 г; 7,15 ммоль) і ацетат калію (1,17 г; 11,9 ммоль) об'єднували з 1,4-діоксаном (59,8 мл) з одержанням білої суспензії, яку продували азотом протягом 5 хв. До цієї суміші додавали PdCl₂ (DPPF) (0,486 г; 0,596 ммоль). Судину закривали, перемішували в сухому блоці при 80 °C протягом 3,5 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували, промивали за допомогою EtOAc, концентрували, розбавляли за допомогою EtOAc (200 мл) і знову фільтрували. Фільтрат промивали водою (200 мл) і сольовим розчином (100 мл). Водні шари екстрагували за допомогою EtOAc (200 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над MgSO₄, фільтрували, концентрували і неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, з одержанням (R)-1-фенілетилового ефіру {5-метил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (2,24 г; вихід 83%) у вигляді прозорого масла, яке отвердівало у вигляді білих кристалів при охолодженні до кімнатної температури. LC/MS розр. для $C_{24}H_{29}BN_4O_4$ (m/e) 448, фактич. 449 (M+H, ES⁺).

Стадія 2: Метиловий ефір 2-метил-2-{4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-пропіонова кислоти

У судині на 20 мл метиловий ефір 2-(4-бромфеніл)-2-метилпропіонової кислоти (130 мг; 0,506 ммоль) (R)-1-фенілетил-1-(4-бромфеніл)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ілкарбамат (212 мг; 0,473 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPhos) (59 мг; 0,144 ммоль), фосфат трикалію (292 мг; 1,38 ммоль) і Pd(OAc)₂ (17 мг; 0,075 ммоль) об'єднували з толуолом (8 мл) і водою (2 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтої суспензії. Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали в сухому блоці при 80 °C протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc, промивали водою і сольовим розчином, висушували над MgSO₄, фільтрували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 2-метил-2-{4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-пропіонової кислоти (106 мг; вихід 45%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{29}H_{30}N_4O_4$ (m/e) 498, фактич. 499 (M+H, ES⁺).

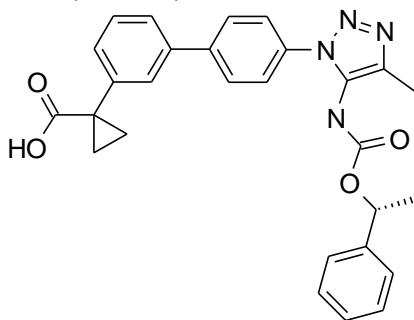
Стадія 3: 2-Метил-2-{4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-пропіонова кислота

У круглодонній колбі на 200 мл метиловий ефір 2-метил-2-{4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-пропіонової кислоти (100 мг; 0,201 ммоль) об'єднували з THF (4 мл) і MeOH (4 мл) з одержанням жовтого розчину. До цієї суміші додавали по краплях 1 M NaOH (2 мл; 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній

температурі протягом 2 діб і зберігали в холодильнику протягом 1,5 діб. Реакційну суміш перемішували знову при кімнатній температурі протягом 1 доби і потім додавали ще 1 М NaOH (1 мл; 1 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в сухому блоці при 40 °C протягом 6 г і потім охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою, концентрували, розбавляли великою кількістю води і підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад фільтрували, промивали водою і гексаном і висушували у вакуумі і в екзикаторі з одержанням 2-метил-2-{4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-пропіонової кислоти (79,6 мг; вихід 81,9%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для C₂₈H₂₈N₄O₄ (m/e) 484, фактич. 485 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,43 (br. s., 1H), 9,68 (br. s., 1H), 7,84 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,71 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,50 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,06 - 7,43 (m, 5H), 5,70 (br. s., 1H), 2,18 (s, 3H), 1,33 - 1,73 (m, 9H).

Приклад 24

(R)-1-(4'-(4-Метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)біфеніл-3-іл)циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: Етиловий ефір 1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)циклопропан карбонової кислоти

У судину на 350 мл з ущільненою кришкою вносили етиловий ефір 1-(3-бромфеніл)циклопропанкарбонової кислоти (3,56 г; 13,2 ммоль), 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (4,03 г; 15,9 ммоль) і ацетат калію (2,6 г; 26,5 ммоль), а потім додавали 1,4-діоксан (40 мл) з одержанням білої суспензії. Потім через цю реакційну суміш пропускали газоподібний азот протягом 10 хвилин, після чого додавали при кімнатній температурі, в атмосфері азоту [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (484 мг; 0,66 ммоль). Після цього колбу закривали кришкою і коричневу реакційну суміш нагрівали на масляній бані при 80 °C протягом 5 г. Потім її охолоджували до кімнатної температури і вливали в розчин води (100 мл) і сольового розчину (100 мл) і органічну речовину екстрагували за допомогою ЕА (2 x 150 мл) (складно розрізнити два шари через чорний колір суміші). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином і висушували над безводним MgSO₄. В результаті фільтрації і концентрації одержували неочищене чорне масло (~11,11 г), яке очищали хроматографією на колонці ISCO (120 г), елюювали за допомогою 0-60% ЕА в гексані. Потрібні фракції (20-40) об'єднували і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням етилового ефіру 1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)циклопропан карбонової кислоти у вигляді в'язкого масла (2,55 г; вихід 61%). LC/MS розр. для C₁₈H₂₅BO₄ (m/e) 316, фактич. 317,2 [M+H, ES⁺].

Стадія 2: Етиловий ефір (R)-1-(4'-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл) біфеніл-3-іл)циклопропанкарбонової кислоти

До суміші етил-1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)циклопропанкарбоксилату (236 мг; 0,75 ммоль) (R)-1-фенілетил 1-(4-бромфеніл)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ілкарбамату (200 мг; 0,5 ммоль), ацетату паладію (II) (16,8 мг; 0,075 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфенілу (61,4 мг; 0,15 ммоль) і фосфату трикалію (317 мг; 1,5 ммоль) в 50 мл закритій трубці додавали при кімнатній температурі, в атмосфері азоту свіжодегазований толуол (4,5 мл) і воду (1,0 мл). Потім гумову перегородку замінювали кришкою і світло-жовту суспензію нагрівали до 110 °C на масляній бані. За цей час суміш перейшла в чорну суспензію. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і вливали у воду і сольовий розчин. Органічну речовину екстрагували за допомогою ЕА (2 x 50 мл) і об'єднаних екстрактів промивали сольовим розчином і висушували над безводним MgSO₄. В результаті фільтрації і концентрації одержували неочищений продукт, який очищали хроматографією на колонці ISCO (80 г), елюювали за допомогою 0-100% ЕА в гексані. Потрібні фракції об'єднували і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням етилового ефіру (R)-1-(4'-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)біфеніл-3-

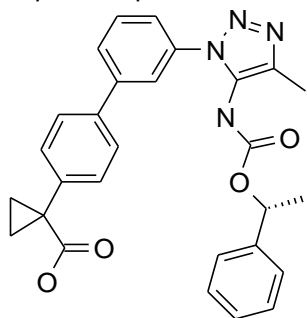
іл)циклопропанкарбонової кислоти у вигляді аморфної твердої речовини (144 мг; вихід 56,6%). LC/MS розр. для $C_{30}H_{30}N_4O_4$ (m/e) 510, фактич. 511,2 [M+H, ES⁺].

Стадія 3: (R)-1-(4'-(4-Метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)біфеніл-3-іл)циклопропанкарбонова кислота

До розчину етилового ефіру (R)-1-(4'-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)біфеніл-3-іл)циклопропанкарбонової кислоти (162 мг; 0,32 ммоль) в етанолі (6 мл) додавали надлишок при кімнатній температурі 1 н водного розчину гідроксиду натрію (1,59 мл; 1,59 ммоль). Потім одержаний каламутний розчин перемішували протягом 20 г, при цьому аналіз за допомогою LCMS показав все ще присутність невеликої кількості початкової речовини. Після цього каламутну реакційну суміш нагрівали на масляній бані до 55 °C і перемішували протягом 3 г, при цьому аналіз за допомогою LCMS показав відсутність початкової речовини. Далі суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинник видаляли у вакуумі і залишок розбавляли водою. Лужний водний шар нейтралізували за допомогою 1 н HCl. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали водою. Після висушування на повітрі виділяли 130 мг (вихід 81,6%) (R)-1-(4'-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)біфеніл-3-іл)циклопропанкарбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{28}H_{26}N_4O_4$ (m/e) 482, фактич. 483,1 [M+H, ES⁺]. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,39 (br. s., 1H), 9,32 - 10,31 (m, 1H), 7,80 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,70 (br. s., 2H), 7,53 - 7,64 (m, 2H), 7,39 - 7,52 (m, 4H), 7,35 (d, J = 7,5 Гц, 3H), 5,80 (br. s., 1H), 3,05 - 3,57 (m, 3H), 1,35 - 1,74 (m, 5H), 1,25 (br. s., 2H).

Приклад 25

1-{3'-[4-Метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: Метиловий ефір 3-(3-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти
У реакційній судині на 350 мл 1-азидо-3-бромбензол (2,47 г; 12,5 ммоль) і метил бут-2-іноат (1,35 г; 1,37 мл; 13,7 ммоль) об'єднували з толуолом (106 мл) з одержанням жовтої суспензії. Судину закривали і нагрівали на масляній бані при 150 °C протягом 2,5 діб, ненавмисно (припускали 4 г). Реакційну суміш фільтрували, тверду речовину промивали толуолом. Фільтрат концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (сілікагель, 0%-30% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 3-(3-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (1,04 г; вихід 28,2%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{11}H_{10}BrN_3O_2$ 295/297, фактич. 296/298 (M+H, ES⁺).

Стадія 2: 3-(3-Бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота

У круглодонну колбу на 250 мл з метиловим ефіром 3-(3-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (1,0 г; 3,38 ммоль), розчиненим в THF (40 мл) (коричневий розчин), додавали LiOH (0,81 г; 34 ммоль) у воді (10 мл), з нагріванням для часткового розчинення. Цей розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, розводили водою (сумарний об'єм 200 мл) екстрагували етиловим ефіром (2 x 100 мл). Водний шар підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад фільтрували, промивали водою і гексаном і висушували у вакуумі і в ексікаторі з одержанням 3-(3-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (0,913 г; вихід 95,8%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{10}H_8N_3O_2$ (m/e) 281/283, фактич. 281/284 (M+H, ES⁺).

Стадія 3: (R)-1-Фенілетиловий ефір [3-(3-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

У реакційній судині на 40 мл; 3-(3-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-карбонову кислоту (0,91 г; 3,2 ммоль) (R)-1-фенілетанол (0,84 г; 0,83 мл; 6,9 ммоль) і триетиламін (0,91 г; 1,3 мл; 9,0 ммоль) об'єднували з толуолом (28 мл) з одержанням жовтого розчину, і до цієї суміші додавали дифенілфосфорилазид (2,5 г; 1,9 мл; 9,0 ммоль). Повітря в реакційній судині

продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 65 °C протягом 2,5 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш концентрували з одержанням жовтого в'язкого масла, розбавляли за допомогою DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували, висушували з суміші DCM / гексан, з одержанням (R)-1-фенілетилового ефіру [3-(3-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (0,86 г; вихід 66%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини / смоли. LC/MS розр. для C₁₈H₁₇BrN₄O₂ (m/e) 400/402, фактич. 401/403 (M+H, ES⁺).

Стадія 4: Метилловий ефір 1-{3'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти

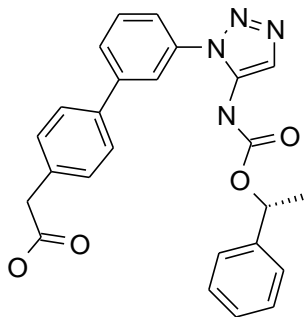
У судині на 40 мл метилловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбонової кислоти (356 мг; 1,18 ммоль) (R)-1-фенілетиловий ефір [3-(3-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (430 мг; 1,07 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPhos) (132 мг; 0,321 ммоль) і Pd(OAc)₂ (36,1 мг; 0,161 ммоль) об'єднували з толуолом (34 мл) (через який попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтого розчину. До цієї суміші додавали фосфат трикалію (682 мг; 3,21 ммоль), розчинений у воді (9 мл) (через яку попередньо продували азот протягом 20 хв). Повітря в реакційній судині продували азотом, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 100 °C ненавмисно протягом 2,5 діб (припускали 4 г) і охолоджували до кімнатної температури за 1 г. Реакційну суміш фільтрували, розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і промивали сумішшю води / сольового розчину (100/50 мл) і сольовим розчином (150 мл). Водні шари екстрагували за допомогою EtOAc (2 x 150 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над MgSO₄, фільтрували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-100% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням метилового ефіру 1-{3'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (142 г; вихід 26,7%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для C₂₉H₂₈N₄O₄ (m/e) 496, фактич. 497 (M+H, ES⁺).

Стадія 5: 1-{3'-[4-Метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонова кислота

У круглодонній колбі на 100 мл метилловий ефір 1-{3'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (141 мг; 0,284 ммоль) об'єднували з THF (10 мл) з одержанням безбарвного розчину. До цієї суміші додавали по краплях NaOH (1 М, 2,8 мл; 2,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі і вносили додаткову порцію води і THF. Через 18 г реакційну суміш розбавляли водою, концентрували, розбавляли великою кількістю води і підкисляли за допомогою 1 н HCl. Одержаний осад фільтрували, промивали водою і гексаном і висушували у вакуумі з одержанням 1-{3'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонової кислоти (49 мг; вихід 35,8%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для C₂₈H₂₆N₄O₄ (m/e) 482, фактич. 483 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,39 (br. s., 1H), 9,72 (br. s., 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 - 7,73 (m, 3H), 7,51 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,28 (br. s., 5H), 5,70 (br. s., 1H), 2,12 - 2,27 (m, 3H), 1,27 - 1,65 (m, 5H), 1,19 (d, J = 2,8 Гц, 2H).

Приклад 26

{3'-[4-Метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтова кислота



Стадія 1: Етиловий ефір {3'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-оцтової кислоти

У судині на 40 мл етиловий ефір 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-оцтової кислоти (311 мг; 1,07 ммоль) (R)-1-фенілетиловий ефір [3-(3-бромфеніл)-5-метил-3H-

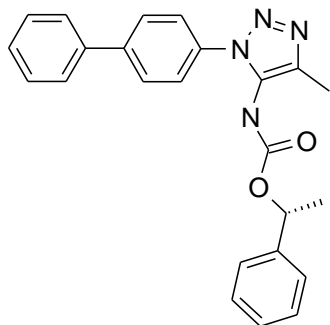
[1,2,3]триазол-4-іл]-карбаминової кислоти (430 мг; 1,07 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPhos) (132 мг; 0,321 ммоль) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (36,1 мг; 0,161 ммоль) об'єднували з толуолом (12 мл) (через який попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтого розчину. До цієї суміші додавали фосфат трикалію (682 мг; 3,21 ммоль), розчинений у воді (4 мл) (через яку попередньо продували азот протягом 20 хв). Атмосферу в реакційній судині замінювали на азот, судину закривали, нагрівали на масляній бані при 100 °C ненавмисно протягом 2,5 діб (припускали 4 г) і охолоджували до кімнатної температури за 1 г. Реакційну суміш фільтрували, розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і промивали сумішшю води / сольового розчину (100/50 мл) і сольовим розчином (150 мл). Водні шари екстрагували за допомогою EtOAc (2 x 150 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над MgSO_4 , фільтрували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-100% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням етилового ефіру {3'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-оцтова кислота (96,7 мг; вихід 18,6%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ (m/e) 484, фактич. 485 (M+H, ES^+).

Стадія 2: {3'-[4-Метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-оцтова кислота

У круглодонній колбі на 100 мл етиловий ефір {3'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-оцтову кислоту (90 мг; 0,186 ммоль) об'єднували з THF (5 мл) з одержанням безбарвного розчину. До цієї суміші додавали по краплях розчин LiOH (78 мг; 1,86 ммоль) у воді (1 мл) з нагріванням для часткового розчинення. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 г. Реакційну суміш розбавляли водою, концентрували, розбавляли великою кількістю води і підкисляли за допомогою 1 н HCl . Одержаний осад фільтрували, промивали водою і гексаном і висушували у вакуумі з одержанням 1-{3'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти (64,7 мг; вихід 76,3%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ (m/e) 456, фактич. 457 (M+H, ES^+). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 12,41 (br. s., 1H), 9,72 (br. s., 1H), 7,85 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 - 7,73 (m, 3H), 7,51 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,06 - 7,34 (m, 5H), 5,69 (br. s., 1H), 3,65 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,44 (br. s., 3H).

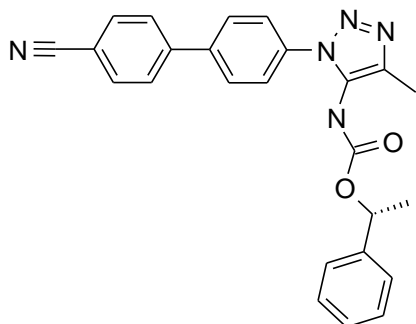
Приклад 27

(R)-1-Фенілетиловий ефір (3-біфеніл-4-іл-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл)-карбаминової кислоти



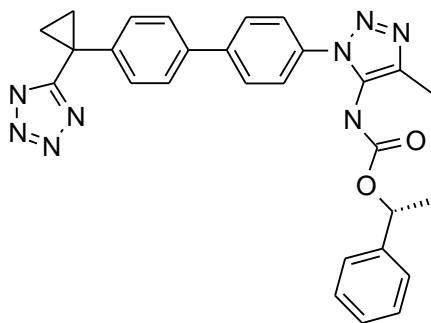
У судині на 20 мл фенілборонову кислоту (6,9 мг; 0,057 ммоль), трет-бутиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбаминової кислоти (18,9 мг; 0,0471 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPhos) (7,7 мг; 0,019 ммоль), фосфат трикалію (30 мг; 0,14 ммоль) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,0 мг; 0,0089 ммоль) об'єднували з толуолом (4 мл) і водою (1 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтої суспензії. Атмосферу в реакційній судині замінювали на азот, судину закривали, нагрівали в сухому блоці при 100 °C протягом 3,5 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через Celite, промивали за допомогою EtOAc, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-100% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням (R)-1-фенілетилового ефіру (3-біфеніл-4-іл-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл)-карбаминової кислоти (12,4 мг; вихід 66,1%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ (m/e) 398, фактич. 399 (M+H, ES^+). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 9,67 (br. s., 1H), 7,86 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,76 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,49 - 7,68 (m, 4H), 7,41 - 7,49 (m, 1H), 6,92 - 7,40 (m, 5H), 5,70 (br. s., 1H), 2,18 (s, 3H), 1,49 (br. s., 3H).

Приклад 28
(R)-1-Фенілетиловий ефір [3-(4'-ціанобіфеніл-4-іл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти



У судині на 20 мл 4-ціанофенілборонову кислоту (20,1 мг; 0,137 ммоль), трет-бутиловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (50 мг; 0,125 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (SPhos) (15,3 мг; 0,0374 ммоль), фосфат трикалію (79,4 мг; 0,374 ммоль) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4,2 мг; 0,0187 ммоль) об'єднували з толуолом (2 мл) і водою (0,5 мл) (через які попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світло-жовтої суспензії. Атмосферу в реакційній судині замінювали на азот, судину закривали, нагрівали в сухому блоці при 100 °С протягом 4 г і охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували і промивали водою (5 мл) і EtOAc (60 мл). Фільтрат промивали водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (60 мл). Органічний шар промивали тим же самим сольовим розчином. Органічні шари об'єднували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-50% EtOAc в гексані). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням (R)-1-фенілетилового ефіру [3-(4'-ціанобіфеніл-4-іл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (20 мг; 0,047 ммоль, вихід 38%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ (m/e) 423, фактич. 424 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,72 (br. s., 1H), 7,86 - 8,07 (m, 6H), 7,65 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,80 - 7,48 (m, 5H), 5,69 (br. s., 1H), 2,18 (s, 3H), 1,48 (br. s., 3H).

Приклад 29
(R)-1-Фенілетил-1-(4'-(1-(1H-тетразол-5-іл)циклопропіл)біфеніл-4-іл)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ілкарбамат



Стадія 1: (R)-1-Фенілетил-1-(4'-(1-ціаноциклопропіл)біфеніл-4-іл)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ілкарбамат

До суміші (R)-1-фенілетил-4-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1H-1,2,3-триазол-5-ілкарбамату (485 мг; 1,08 ммоль), 1-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонітрилу (360 мг; 1,62 ммоль), ацетату паладію (II) (36,4 мг; 0,16 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфенілу (133 мг; 0,33 ммоль) і триосновного фосфату калію (689 мг; 3,25 ммоль) у флаконі додавали при кімнатній температурі, в атмосфері азоту толуол (9 мл) і воду (2,0 мл). Потім судину закривали і одержану світло-коричневу суспензію нагрівали до 105 °С і перемішували протягом 3 г, при цьому аналіз за допомогою ТШХ показав присутність нових плям. Далі реакційну суміш охолоджували і розбавляли водою. Органічну речовину екстрагували за допомогою EA (2 x 50 мл) і об'єднаних екстрактів промивали сольовим розчином і висушували над безводним MgSO_4 . В результаті фільтрації і концентрації одержували неочищений залишок, який очищали хроматографією на колонці ISCO (80 г), елюювали за допомогою 0-100% EA в гексані. Потрібні фракції об'єднували і розчинник видаляли у вакуумі з виділенням (R)-1-фенілетил-1-(4'-(1-ціаноциклопропіл)біфеніл-4-іл)-4-

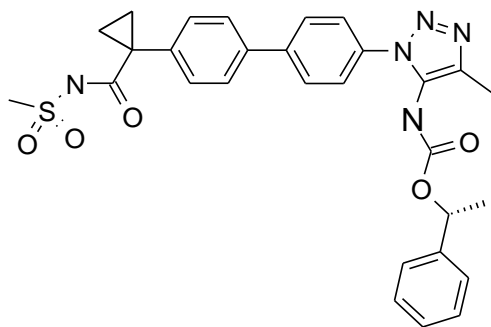
метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ілкарбамату (190 мг; вихід 38%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{28}H_{25}N_5O_2$ (m/e) 463, фактич. 464,8 [M+H, ES⁺].

Стадія 2: (R)-1-Фенілетил-1-(4'-(1-(1Н-тетразол-5-іл)циклопропіл)біфеніл-4-іл)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ілкарбамат

До розчину (R)-1-фенілетил-1-(4'-(1-ціаноциклопропіл)біфеніл-4-іл)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ілкарбамату (50 мг; 0,11 ммоль) у толуолі (5 мл) додавали при кімнатній температурі, в атмосфері азоту оксид ди-н-бутилолова (5,37 мг; 0,22 ммоль) і азидотриметилсилан (12,4 мг; 14,3 мкл; 0,11 моль). Одержаний каламутний розчин нагрівали до 100 °С і перемішували протягом 15 г, при цьому аналіз за допомогою LCMS і ТШХ показав відсутність початкової речовини. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і вливали в сольовий розчин і ЕА. Ці два шару розділяли, і водний шар екстрагували ще раз за допомогою ЕА. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином і висушували над безводним $MgSO_4$. В результаті фільтрації і концентрації одержували неочищений продукт, який очищали хроматографією на колонці ISCO (40 г), елюювали за допомогою 0-100% ЕА в гексані і 10% метанолу в дихлорметані. Цільовий продукт виходив з 10% метанолом в дихлорметані, і ці фракції об'єднували і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням (R)-1-фенілетил-1-(4'-(1-(1Н-тетразол-5-іл)циклопропіл)біфеніл-4-іл)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ілкарбамату у вигляді білої твердої речовини (25 мг; вихід 46%). LC/MS розр. для $C_{28}H_{26}N_8O_2$ (m/e) 506, фактич. 507,1 [M+H, ES⁺]. ¹H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ: 16,08 (br. s., 1H), 9,20 - 9,84 (m, 1H), 7,85 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,52 - 7,65 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,34 (br. s., 5H), 5,52 - 5,84 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,51 - 1,63 (m, 4H), 1,15 - 1,35 (m, 3H).

Приклад 30

(R)-1-Фенілетиловий ефір {3-[4'-(1-метансульфоніламінокарбонілциклопропіл)-біфеніл-4-іл]-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл}-карбамінової кислоти

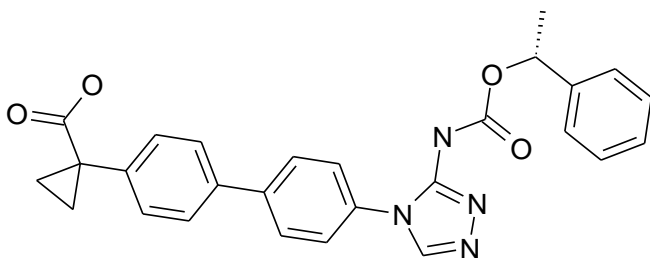


У круглодонній колбі на 50 мл 1-{4-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-циклопропанкарбонову кислоту (50 мг; 0,201 ммоль) об'єднували з DCM (1 мл) і DMF (крапля) в атмосфері азоту з одержанням білої суспензії. До цієї суміші додавали оксалілхлорид (26,3 мг; 18,1 мкл; 0,207 ммоль) по краплях, двома порціями з інтервалом 10 хв між внесеннями. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. Реакційну суміш концентрували, висушували з суміші DCM / толуол і DCM / гексан і розчиняли в THF (1,00 мл). У флаконі на 5 мл метансульфонамід (29,6 мг; 311 мкмоль) об'єднували в атмосфері азоту з DCM (1 мл) з одержанням безбарвного розчину. До цієї суміші додавали NaH (60% дисперсія в мінеральному маслі, 7,46 мг; 0,311 ммоль) і одержану білу суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. До суміші сульфонаміді додавали по краплях ацилхлорид, розчин в THF (з промивкою за допомогою THF, 1 x 1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 доби. Реакційну суміш зберігали в холодильнику протягом 3 діб. Вносили додаткову порцію NaH (60% дисперсія в мінеральному маслі, 7,46 мг; 0,311 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 доби. Вносили додаткову порцію NaH (60% дисперсія в мінеральному маслі, 7,46 мг; 0,311 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 доби. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою і сольовим розчином, висушували над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували, розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-5% MeOH в DCM). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан з одержанням (R)-1-фенілетилового ефіру {3-[4'-(1-метансульфоніламінокарбонілциклопропіл)-біфеніл-4-іл]-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл}-карбамінової кислоти (5,6 мг; вихід 9,7%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{29}H_{29}N_5O_5S$ (m/e) 559, фактич. 560 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ: 11,24 (br. s., 1H), 9,68 (br. s., 1H), 7,85 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,72 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,59 (d, J = 7,8

Гц, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,34 (br. s., 5H), 5,70 (br. s., 1H), 3,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,29 - 1,73 (m, 5H), 1,23 (br. s., 2H).

Приклад 31

1-{4'-[3-((R)-1-Фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,4]триазол-4-іл]-біфеніл-4-іл}-
5 циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: 1-Бром-4-ізотіоціанатобензол

У круглодонній колбі на 250 мл кальцію карбонат (6,11 г; 61,0 ммоль, Екв.: 2,1) і 4-броманілін
10 (5 г; 29,1 ммоль) об'єднували з дихлорметаном (25 мл) і водою (25,0 мл) з одержанням світло-коричневої суспензії. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і додавали по краплях тіофосген (3,68 г; 2,45 мл; 32,0 ммоль, Екв.: 1,1) протягом 4 хв. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв, а потім при 25 °С протягом 19 г. Реакційну суміш фільтрували через Celite і осад на фільтрі промивали дихлорметаном. Водний шар назад екстрагували дихлорметаном (1 x 25 мл). Органічні шари об'єднували, промивали за допомогою H₂O (1 x 25 мл), насиченим розчином NaCl (1 x 20 мл), висушували над Na₂SO₄ і концентрований у вакуумі. Одержану світло-коричневу тверду речовину висушували у вакуумі з одержанням 5,43 г (87%) цільового продукту. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ ppm 7,55 - 7,74 (m, 2H), 7,28 - 7,50 (m, 2H).

Стадія 2: (4-Бромфеніл)-тіосечовина

У круглодонній колбі на 500 мл 1-бром-4-ізотіоціанатобензол (1,5 г; 7,01 ммоль) об'єднували
20 з 0,4 М аміаком в THF (52,5 мл; 21,0 ммоль, Екв.: 3) з одержанням жовтого розчину. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом ночі. Неочищену реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту у вигляді світло-коричневої твердої речовини. (M+H)⁺ = 230,9/233,0 (m/e).

Стадія 3: N-(4-Бромфеніл)-гідразинкарбоксимідамід нітрат

У круглодонній колбі на 250 мл 1-(4-бромфеніл)тіосечовини (1,62 г; 7,01 ммоль) об'єднували
25 з метанолом (50 мл) з одержанням світло-коричневої суспензії. Додавали MeI (1,09 г; 482 мкл; 7,71 ммоль, Екв.: 1,1) і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 17 г. Неочищену реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням світло-коричневого порошку. Цю речовину використовували без додаткового очищення.

У круглодонній колбі на 250 мл гідройодид 1-(4-бромфеніл)-2-метил-ізотіосечовини (2,61 г;
30 7,00 ммоль) об'єднували з водою (10 мл) і етанолом (10,0 мл) з одержанням світло-коричневого розчину. Додавали гідразин моногідрат (525 мг; 509 мкл; 10,5 ммоль, Екв.: 1,5) і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 20 г. Неочищену реакційну суміш концентрували у вакуумі приблизно до половини об'єму і додавали при інтенсивному перемішуванні нітрат срібла (1,19 г; 7,00 ммоль). Одержану сіро-коричневу тверду речовину фільтрували через Celite, і осад на фільтрі промивали двічі киплячою водою. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням в'язкого жовтого масла. Це масло висушували у вакуумі із слабким нагріванням з одержанням 2,27 г (111%) цільової речовини. Цей продукт використовували без додаткового очищення. (M+H)⁺ = 229,1/231,0 (m/e)

Стадія 4: 4-(4-Бромфеніл)-4H-[1,2,4]триазол-3-іламін

У круглодонній колбі на 500 мл N'-(4-бромфеніл)-гідразинкарбоксимідамід нітрат (2,27 г; 7,77
ммоль) і мурашину кислоту (715 мг; 596 мкл; 15,5 ммоль, Екв.: 2) об'єднували з одержанням жовтого розчину. Реакційну суміш нагрівали до 120 °С протягом 3,5 г. Реакційну суміш охолоджували і підлговували за допомогою 3 М NaOH. Цю суміш розбавляли за допомогою
45 150 мл дихлорметану і інтенсивно перемішували. Тверду речовину, що не розчинилася, фільтрували і розділяли фази. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄ і фільтрували. Водну фазу відкидали. Відфільтровану тверду речовину об'єднували з висушеною органічною фазою і концентрували у вакуумі. Залишок розводили в етанолі при кип'яченні із зворотним холодильником і фільтрували в гарячих умовах для видалення невеликої кількості білої нерозчинної твердої речовини. Світло-коричневий фільтрат випаровували до стану рудувато-коричневого порошку і висушували у вакуумі з одержанням 1,665 г (90%) бажаної речовини. (M+H)⁺ = 239,0/240,9 (m/e). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ ppm 8,20 (s, 1H), 7,66 - 7,81 (m, 2H), 7,34 - 7,54 (m, 2H), 5,86 (s, 2H).

Стадія 5: Метилловий ефір 1-[4'-(3-аміно-[1,2,4]триазол-4-іл)-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти

У запаяній трубці на 20 мл 4-(4-бромфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-амін (349 мг; 1,46 ммоль), 4-(1-(метоксикарбоніл)циклопропіл)фенілборонову кислоту (450 мг; 2,04 ммоль, Екв.: 1,4) і 2 М Na₂CO₃ (2,19 мл; 4,38 ммоль, Екв.: 3) об'єднували з діоксаном (6 мл) з одержанням світло-жовтої суспензії. Додавали PdCl₂ (dppf) (95,4 мг; 117 мкмоль, Екв.: 0,08) і реакційну суміш продували аргоном. Реакційну судину закривали і нагрівали до 100 °С протягом 24 г в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували і розбавляли за допомогою EtOAc і вод. Цю суміш фільтрували і фільтрат промивали водою і сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, об'єднували з відфільтрованою твердою речовиною і концентрували у вакуумі. До залишку додавали Celite і цю суміш обробляли метанолом при кип'ятінні із зворотним холодильником. Суміш фільтрували і осад на фільтрі промивали двічі метанолом при кип'ятінні із зворотним холодильником. Фільтрат випаровували у вакуумі і неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 80 г; 0%-10% метанол в дихлорметані) з одержанням 257 мг (53%) цільового продукту у вигляді світло-коричневого порошку. (M+H)⁺ = 335,1 (m/e). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,79 - 7,86 (m, 2H), 7,62 - 7,70 (m, 2H), 7,53 - 7,60 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,42 - 1,61 (m, 2H), 1,16 - 1,35 (m, 2H).

Стадія 6: (R)-1-Фенілетил 1H-імідазол-1-карбоксилат

У круглодонній колбі на 250 мл (R)-1-фенілетанол (2,01 г; 16,5 ммоль) і карбонілдіімідазол (2,67 г; 16,5 ммоль, Екв.: 1,00) об'єднували з етилацетатом (40 мл) з одержанням безбарвного розчину. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 20 г в атмосфері аргону, охолоджували і розбавляли за допомогою EtOAc. Суміш промивали за допомогою H₂O (2 x 40 мл), насиченого розчину NaCl (1 x 20 мл), висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. При вистоюванні кристалізувалася речовина, даючи 3,42 г (96%) цільового продукту у вигляді брудно-білих голочок. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ ppm 8,42 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 1,8, 1,3 Гц, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 2H), 7,22 - 7,45 (m, 3H), 7,09 (dd, J = 1,6, 0,9 Гц, 1H), 6,05 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 1,66 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

Стадія 7: Метилловий ефір 1-[4'-[3-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,4]триазол-4-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти

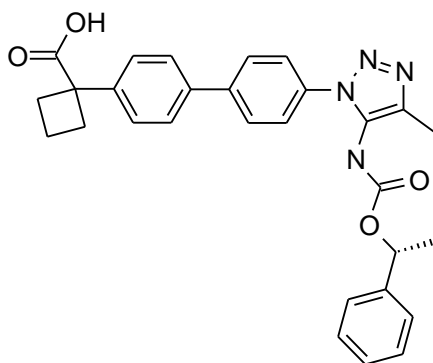
У круглодонній колбі на 250 мл метил 1-(4'-(3-аміно-4Н-1,2,4-триазол-4-іл) біфеніл-4-іл) циклопропанкарбоксилат (115 мг; 344 мкмоль) об'єднували з THF (6 мл) з одержанням світло-коричневої суспензії. Додавали 1 М LiHMDS в THF (447 мкл; 447 мкмоль, Екв.: 1,3) і одержаний коричневий розчин перемішували при 25 °С в атмосфері аргону протягом 15 хв. Вносили (R)-1-фенілетил-1H-імідазол-1-карбоксилат (112 мг; 516 мкмоль, Екв.: 1,5) у 1 мл THF і реакційну суміш перемішували протягом 15 хв при 25 °С. Реакційну суміш гасили водою і розбавляли за допомогою 10% метанолу в дихлорметані. Додавали Na₂SO₄ і цю суміш фільтрували через Celite, і одержаний коричневою фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 24 г; 0%-10% метанол в дихлорметані) з одержанням 85 мг (51%) цільового продукту у вигляді брудно-білої твердої речовини. (M+H)⁺ = 483,1 (m/e). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ ppm 10,01 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,76 - 7,93 (m, 2H), 7,58 - 7,75 (m, 2H), 7,38 - 7,57 (m, 4H), 7,12 - 7,38 (m, 5H), 5,62 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,47 - 1,60 (m, 2H), 1,34 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,15 - 1,31 (m, 3H).

Стадія 8: 1-[4'-[3-((R)-1-Фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,4]триазол-4-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонова кислота

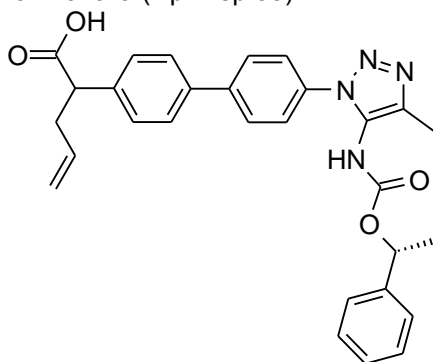
У круглодонній колбі на 250 мл метилловий ефір 1-[4'-[3-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,4]триазол-4-іл]-біфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонової кислоти (110 мг; 228 мкмоль) об'єднували з тетрагідрофураном (5 мл) і метанолом (1 мл) з одержанням жовтого розчину. Додавали 1 М LiOH (2 мл; 2,00 ммоль, Екв.: 8,77) і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 17 г. Неочищену реакційну суміш концентрували у вакуумі, підкисляли за допомогою 1 М HCl і розбавляли за допомогою EtOAc. Розділяли фази і органічний шар промивали за допомогою H₂O (1 x 15 мл), насиченого розчину NaCl (1 x 15 мл), висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 12 г; 0%-10% метанол в дихлорметані) з одержанням 86 мг (80%) цільового продукту у вигляді білої твердої речовини. ((M+H)⁺ = 469,2 (m/e). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ ppm 12,39 (br. s., 1H), 10,01 (br. s., 1H), 8,87 (br. s., 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,65 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,39 - 7,59 (m, 4H), 7,10 - 7,39 (m, 5H), 5,62 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 1,45 - 1,54 (m, 2H), 1,40 (br. s., 1H), 1,09 - 1,37 (m, 4H).

Приклади 32 і 33

(R)-1-(4'-(4-Метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)біфеніл-4-іл)циклобутанова кислота (Приклад 32)



(R)-2-{4'-[4-Метил-5-(-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-пент-4-енова кислота (Пример 33)



5 Стадія 1: Етиловий ефір 1-(4-бромфеніл)циклобутанкарбонової кислоти і етиловий ефір 2-(4-бромфеніл)-пент-4-енової кислоти

Розчин етилового ефіру 2-(4-бромфеніл)оцтової кислоти (5,98 г; 24,6 ммоль) в DMF (60 мл) охолоджували до 0 °C і потім додавали до нього твердий гідрид натрію (2,17 г; 54,4 ммоль) п'ятьма порціями протягом 10 хвилин. Під час внесення відбувалася бурхлива реакція із
10 спінюванням, і реакційна суміш перейшла в жовту суспензію. Гідрид натрію промивали за допомогою додаткових 10 мл DMF. Одержану жовту суспензію перемішували протягом 20 хвилин і додавали чисті 1,3-дибромпропан (5,46 г; 2,75 мл; 27,1 ммоль) при цій температурі. Через 5 хвилин охолоджуючу баню забирали і реакційну суміш доводили до кімнатної температури. За цей час реакційна суміш перейшла в безбарвний каламутний розчин, і цей
15 розчин перемішували протягом 1 г. Потім реакційну суміш вливали в 0,1 н розчин HCl і органічну речовину екстрагували за допомогою ЕА (2 x 100 мл). Об'єднані екстракти промивали водою і сольовим розчином і висушували над безводним MgSO₄. Осушувач фільтрували і концентрували фільтрат з одержанням неочищеної білої суспензії, яку очищали хроматографією на колонці ISCO (120 г), елюювали за допомогою ЕА в гексані (0-15%). Обидві
20 сполуки, етиловий ефір 1-(4-бромфеніл)циклобутанкарбонової кислоти і етиловий ефір 2-(4-бромфеніл)-пент-4-енової кислоти, виділяли у вигляді суміші.

Стадія 2: Етиловий ефір (R)-1-(4'-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)біфеніл-4-іл)циклобутанової кислоти і етиловий ефір (R)-2-{4'-[4-метил-5-(1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-пент-4-енової кислоти

25 До суспензії (R)-1-фенілетил-4-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1H-1,2,3-триазол-5-ілкарбамату (1,34 г; 3 ммоль), етилового ефіру 1-(4-бромфеніл)циклобутанкарбонової кислоти і етилового ефіру 2-(4-бромфеніл)-пент-4-енової кислоти (1,02 г; 3,6 ммоль), ацетату паладію (II) (135 мг; 0,6 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфенілу (493 мг; 1,2 ммоль) і триосновного фосфату калію (1,91 г; 9,0 ммоль) в круглодонній колбі на 100 мл додавали толуол (18 мл) і воду (4,0 мл) при кімнатній температурі, в атмосфері азоту. Потім одержану світло-коричневу суспензію нагрівали до 105 °C і перемішували протягом 3 г, при цьому аналіз за допомогою ТШХ показав відсутність початкової речовини. Потім одержану чорну реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою. Органічну речовину екстрагували за допомогою ЕА (2 x 100 мл) і об'єднані
35 екстракти промивали сольовим розчином і висушували над безводним MgSO₄. Осушувач фільтрували і концентрували фільтрат з одержанням неочищеного залишку, який очищали хроматографією на колонці ISCO (120 г), елюювали за допомогою ЕА в гексані (0-100%) з одержанням етилового ефіру (R)-1-(4'-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-

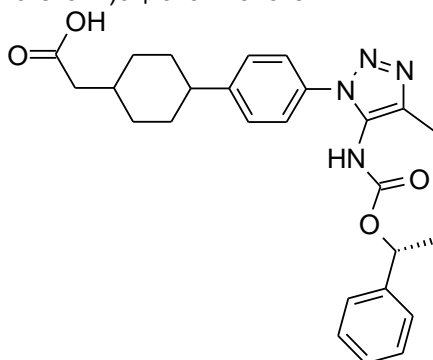
триазол-1-іл)біфеніл-4-іл)циклобутанової кислоти і етилового ефіру (R)-2-{4'-[4-метил-5-(1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-пент-4-енової кислоти у вигляді суміші. LC/MS розр. для $C_{31}H_{32}N_4O_4$ (m/e) 524, фактич. 525,3 [M+H, ES⁺].

Стадія 3: ((R)-1-(4'-(4-Метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)біфеніл-4-іл)циклобутанова кислота і (R)-2-{4'-[4-метил-5-(1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-пент-4-енова кислота

До розчину суміші одержаних етилового ефіру (R)-1-(4'-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)біфеніл-4-іл)циклобутанової кислоти і етилового ефіру (R)-2-{4'-[4-метил-5-(1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-пент-4-енової кислоти (120 мг; 0,229 ммоль) в THF (6,0 мл) і EtOH (6,0 мл) додавали надлишок 1 н розчину гідроксиду натрію (2,29 мл; 2,29 ммоль) у воді, при кімнатній температурі. Одержаний світло-жовтий розчин перемішували протягом 2 діб при кімнатній температурі, при цьому аналіз за допомогою ТШХ показав відсутність початкової речовини. Потім розчинник видаляли у вакуумі і лужний водний шар нейтралізували за допомогою 1 н HCl. Одержаний білий каламутний розчин екстрагували за допомогою EA (2 x 50 мл) і об'єднаних екстрактів промивали сольовим розчином. Висушували і видаляли розчинник з одержанням неочищеної суміші, яку очищали на колонці DAICEL OI (3 x 25 см, 40% метанол і CO₂, 70 мл/хв) і збирали піки при 220 нМ. Збирали Пік 1 і видаляли розчинник з одержанням (R)-2-{4'-[4-метил-5-(1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}-пент-4-енової кислоти (12 мг; вихід 10,5%, Приклад 33). ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 7,29 - 7,61 (m, 8H), 7,19 (s, 6H), 5,44 - 5,83 (m, 2H), 4,92 - 5,14 (m, 2H), 3,67 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 2,81 (dt, J = 14,2, 7,2 Гц, 1H), 2,41 - 2,60 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,12 - 1,30 (m, 3H). Збирали також Пік 2 і видаляли розчинник з одержанням ((R)-1-(4'-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)біфеніл-4-іл)циклобутанової кислоти (26 мг; вихід 23%, Приклад 32). ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 7,29 - 7,55 (m, 8H), 7,19 (s, 6H), 5,69 (br. s., 1H), 2,78 - 2,91 (m, 2H), 2,45 - 2,59 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,99 - 2,11 (m, 1H), 1,87 (td, J = 10,0, 4,5 Гц, 1H), 1,10 - 1,35 (m, 3H). LC/MS розр. для $C_{29}H_{28}N_4O_4$ (m/e) 496, фактич. 497,3 [M+H, ES⁺].

Приклад 34

(R)-2-(4-(4-(4-Метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)циклогексил)оцтова кислота



Стадія 1: Етиловий ефір 2-(4-йодциклогексил)-оцтової кислоти

До суміші етил-2-(4-гідроксциклогексил)ацетату (3 г; 16,1 ммоль), йоду (6,13 г; 24,2 ммоль), імідазолу (1,64 г; 24,2 ммоль) і трифенілфосфіну (6,34 г; 24,2 ммоль) додавали при кімнатній температурі, в атмосфері азоту дихлорметан (100 мл). Одержану коричневу суспензію перемішували протягом 15 г, при цьому аналіз за допомогою ТШХ показав відсутність початкової речовини. Потім розчинник видаляли у вакуумі, велику частину залишку розчиняли в EA (~500 мл), при цьому невелика частина залишку не розчинилася і, за даними ¹H ЯМР, була Ph₃P=O. Розчин EA промивали двічі розчином води і метанолу (3:1) для видалення залишеного трифенілфосфіноксиду і потім промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували над безводним MgSO₄, фільтрували і концентрували з одержанням неочищеного залишку, який очищали хроматографією на колонці ISCO (120 г), елюювали за допомогою EA в гексані (0-50%). Потрібні фракції об'єднували і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням етилового ефіру 2-(4-йодциклогексил)оцтової кислоти (3,39 г; вихід 71,1%) у вигляді в'язкого світло-жовтого масла. ¹H ЯМР цього продукт показав, що він містив ~30-40% побічного продукту елімінації (олефін), і його не можна було відокремити за допомогою ТШХ.

Стадія 2: трет-Бутиловий ефір 1-[4-(4-(2-етокси-2-оксоетил)циклогексил)феніл]-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-карбонової кислоти

У трьохголову круглодонну колбу 50 мл з додатковою воронкою і термометром вносили при кімнатній температурі, в атмосфері азоту цинковий пил, 99,9% (490 мг; 7,5 ммоль). Потім колбу продували азотом у вакуумі і вносили THF (2 мл), щоб покрити цинковий пил. Додавали 1,2-диброметан (60,6 мг; 27,8 мкл; 0,322 ммоль) і цю суміш нагрівали за допомогою теплової гармати до припинення виділення газоподібного етилену. Потім одержану суспензію охолоджували до кімнатної температури і додавали хлортриметилсилан (35,0 мг; 40,8 мкл; 0,322 ммоль), і перемішували суміш протягом 15 хв при кімнатній температурі. Потім додавали по краплях, протягом 5 хвилин розчин етилового ефіру 2-(4-йодциклогексил)оцтової кислоти (740 мг; 2,5 ммоль) в THF (2 мл і 1 мл для промивки). Після закінчення внесення реакційну суміш нагрівали до ~60 °C на масляній бані і перемішували протягом 3 г, при цьому ТШХ-аналіз гідролізованої реакційної суміші показав відсутність початкової речовини. Потім нагрівання припиняли і давали осісти надлишку цинкового пилу (15 г), при цьому одержували верхній шар у вигляді безбарвного розчину.

В іншу двоголову круглодонну колбу на 25 мл вносили ацетат паладію (II) (24,9 мг; 0,111 ммоль) і 2-циклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (91,0 мг; 0,222 ммоль), і через цю колбу продували азот. Потім додавали THF (1 мл) і одержану світло-коричневу суспензію перемішували протягом 5 хв, після чого вносили при кімнатній температурі, в атмосфері азоту розчин трет-бутилового ефіру 1-(4-бромфеніл)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбонової кислоти (150 мг; 0,444 ммоль) в THF (3 мл). Потім до цієї суміші додавали одержаний вище безбарвний цинковий розчин. Після закінчення внесення суміш переходила в темно-коричневий розчин, який потім нагрівали до 60 °C і перемішували протягом 8 г, при цьому ТШХ-аналіз гідролізованої реакційної суміші показав відсутність початкової речовини. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли насиченим розчином хлориду амонію і ЕА. Розділяли два шари і водний шар екстрагували за допомогою ЕА. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином і висушували над безводним $MgSO_4$. Осушувач фільтрували і концентрували фільтрат з одержанням неочищеного світло-жовтого залишку, який очищали на колонці ISCO (80 г), елюювали за допомогою ЕА в гексані (0-60%). Потрібні фракції об'єднували і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням трет-бутилового ефіру 1-[4-(4-(2-етокси-2-оксоетил)циклогексил)феніл]-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-карбонової кислоти (55 мг; вихід 29%) у вигляді світло-коричневого масла. LC/MS розр. для $C_{24}H_{33}N_3O_4$ (m/e) 427, фактич. 428,1 [M+H, ES⁺].

Стадія 3: 1-[4-(4-(2-Етоксид-2-оксоетил)циклогексил)феніл]-5-метил-1Н-1,2,3-триазолкарбонова кислота

До світло-жовтого розчину трет-бутилового ефіру 1-(4-(4-(2-етокси-2-оксоетил)циклогексил)феніл)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбонової кислоти (96 мг; 0,225 ммоль) в дихлорметані (5 мл) додавали при кімнатній температурі, в атмосфері азоту надлишок TFA (2,56 г; 1,73 мл; 22,5 ммоль). Одержаний світло-жовтий розчин перемішували протягом 20 г, при цьому аналіз за допомогою ТШХ показав відсутність початкової речовини. Потім розчинник видаляли у вакуумі і залишок піддавали азеотропній перегонці з толуолом. Залишок висушували у високому вакуумі з одержанням 1-[4-(4-(2-етокси-2-оксоетил)циклогексил)феніл]-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-карбонової кислоти (85 мг; вихід 97%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{20}H_{25}N_3O_4$ (m/e) 371, фактич. 372,1 [M+H, ES⁺].

Стадія 4: Етиловий ефір (R)-2-(4-(4-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл) феніл)циклогексил)оцтової кислоти

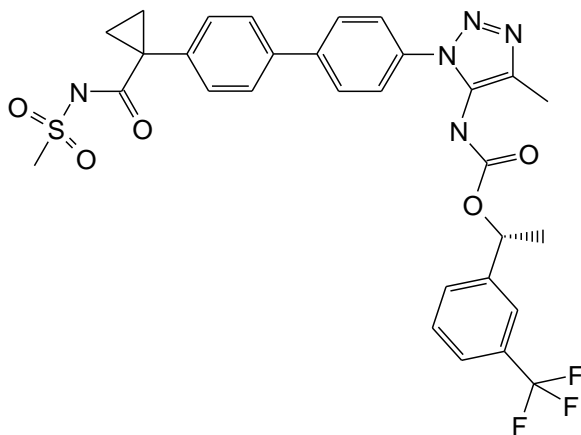
До світло-коричневого розчину з невеликою кількістю твердої 1-(4-(4-(2-етокси-2-оксоетил)циклогексил)феніл)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбонової кислоти (85 мг; 0,229 ммоль) в толуолі (5 мл) додавали триетиламін (46,3 мг; 63,8 мкл; 0,458 ммоль) при кімнатній температурі. До одержаного розчину додавали дифенілфосфорилазид (69,3 мг; 54,2 мкл; 0,252 ммоль), а потім (R)-1-фенілетанол (30,8 мг; 30,4 мкл; 0,252 ммоль) при кімнатній температурі. Одержаний розчин нагрівали на масляній бані до 81 °C і перемішували протягом 1 г, при цьому аналіз за допомогою ТШХ показав присутність нової плями. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли у вакуумі. Неочищений залишок (~450 мг) суспендували в дихлорметані і фільтрували. Фільтрат наносили на хроматографічну колонку ISCO (40 г), елюювали за допомогою ЕА в гексані (0-100%). Потрібні фракції об'єднували і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням етилового ефіру (R)-2-(4-(4-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)циклогексил)оцтової кислоти (50 мг; вихід 45%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $C_{28}H_{34}N_4O_4$ (m/e) 490, фактич. 491,3 [M+H, ES⁺].

Стадія 5: (R)-2-(4-(4-(4-Метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)циклогексил)оцтова кислота

До безбарвного розчину етилового ефіру (R)-2-(4-(4-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)циклогексил)оцтової кислоти (46 мг; 0,94 ммоль) в THF (5 мл) і EtOH (5 мл) додавали надлишок 1 М розчину гідроксиду натрію (2,81 мл; 2,81 ммоль) у воді. Одержаний безбарвний розчин перемішували протягом 15 г при кімнатній температурі, при цьому аналіз за допомогою LC/MS і ТШХ показав відсутність початкової речовини. Потім розчинник видаляли у вакуумі і лужний водний шар нейтралізували за допомогою 1 н HCl. Одержану білу тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали водою і гексаном. Після висушування на повітрі виділяли (R)-2-(4-(4-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)циклогексил)оцтову кислоту (35 мг; вихід 80,7%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,05 (s, 1H), 9,15 - 9,74 (m, 1H), 6,97 - 7,64 (m, 9H), 5,70 (br. s., 1H), 2,54 - 2,72 (m, 1H), 2,07 - 2,26 (m, 5H), 1,62 - 1,91 (m, 5H), 1,36 - 1,59 (m, 4H), 1,04 - 1,32 (m, 3H). LC/MS розр. для C₂₆H₃₀N₄O₄ (m/e) 462, фактич. 463,3 [M+H, ES⁺].

Приклад 35

(R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етиловий ефір {3-[4'-(1-метансульфоніламінокарбонілциклопропіл)-біфеніл-4-іл]-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти



Стадія 1: N-[1-(4-Бромфеніл)-циклопропанкарбоніл]-метансульфонамід

У круглодонній колбі на 100 мл 1-(4-бромфеніл)-циклопропанкарбонову кислоту (4 г; 16,6 ммоль) об'єднували з DCM (15 мл) і трьома краплями DMF з одержанням білої суспензії. До цієї суміші додавали по краплях прозорий розчин оксалілхлориду (6,96 г; 4,8 мл; 54,8 ммоль) в DCM (6 мл). Через 10 хв суміш ставала прозорою і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Реакційну суміш концентрували, висушували з толуолу і гексану і витримували в морозильнику протягом ночі. У круглодонній колбі на 200 мл NaN (60% дисперсію в мінеральному маслі, 876 мг; 36,5 ммоль) промивали гексаном, і одержану тверду речовину розбавляли за допомогою DMF (6 мл) з одержанням білої суспензії. Цю суспензію охолоджували на крижаній бані і додавали до неї по краплях, в атмосфері азоту метансульфонамід (3,16 г; 33,2 ммоль), розчинений в DMF (6 мл). Після закінчення внесення (5 хв) крижану баню забирали і реакційну суміш доводили до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані, додавали по краплях хлорид кислоти, приготований раніше і розчинений в DMF (6 мл), і реакційну суміш витримували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою 0,2 н HCl (200 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 x 100 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином, об'єднували, висушували над MgSO₄ і концентрували. Неочищену речовину розчиняли у мінімальній кількості DCM і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-60% EtOAc в гексані, 0,5% AcOH). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM/гексан з одержанням N-[1-(4-бромфеніл)-циклопропанкарбоніл]-метансульфонамід (2,74 г; вихід 51,9%) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для C₁₁H₁₂BrNO₃S (m/e) 317/319, фактич. 318/320 (M+H, ES⁺).

Стадія 2: N-{1-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбоніл}-метансульфонамід

У реакційну судину на 350 мл з N-[1-(4-бромфеніл)-циклопропанкарбоніл]-метансульфонамідом (2,71 г; 8,52 ммоль) додавали біс-пінаколатодинборон (3,24 г; 12,8 ммоль), ацетат калію (2,51 г; 25,6 ммоль, Екв.: 3) і 1,4-діоксан (63,8 мл) з одержанням білої суспензії.

Через цю суміш продували азот протягом 20 хв і потім додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (701 мг; 859 мкмоль). Судину закривали і нагрівали на масляній бані при 80 °C протягом 16 г. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (150 мл), фільтрували, промивали за допомогою 0,2 М HCl (200 мл) і EtOAc (50 мл). Об'єднаний фільтрат інтенсивно перемішували, фільтрували і розділяли. Водний шар одноразово екстрагували за допомогою EtOAc (150 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином, об'єднували, висушували над MgSO_4 , фільтрували, концентрували і висушували з суміші DCM/гексан з одержанням коричневої твердої речовини (4 г). Неочищену речовину наносили на Celite і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0-60% EtOAc в гексані, 0,5% AcOH). Потрібні фракції об'єднували, концентрували і висушували з суміші DCM/гексан з одержанням N-{1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбоніл}-метансульфонамід (2,75 г; вихід 88,4%), у вигляді білої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BNO}_5\text{S}$ (m/e) 365, фактич. 366 (M+H, ES⁺).

Стадія 3: (R)-1-(3-Трифторметилфеніл)-етилловий ефір {3-[4'-(1-метансульфоніламінокарбонілциклопропіл)-біфеніл-4-іл]-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти

У флаконі на 8 мл (R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етилловий ефір [3-(4-бромфеніл)-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (47 мг; 100 мкмоль), N-{1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-циклопропанкарбоніл}-метансульфонамід (40,2 мг; 110 мкмоль), DPPF (8,33 мг; 15,0 мкмоль) і $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (12,3 мг; 15,0 мкмоль) об'єднували з DMF (1 мл) (через який попередньо продували азот протягом 20 хв) з одержанням світлого червоно-коричневого розчину. До цієї суміші додавали 2 н розчин Na_2CO_3 (200 мкл; 401 мкмоль) (через який попередньо продували азот протягом 20 хв), при цьому утворювався осад. Через одержану червону суміш продували азот протягом 1 хв. Судину закривали, поміщали в сухий блок і нагрівали при 80 °C протягом 2 г. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і 0,1 н HCl (50 мл), змішували, фільтрували і розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином, об'єднували, висушували над MgSO_4 , фільтрували, концентрували і висушували з суміші DCM / гексан у вигляді жовтої плівки (120 мг). Неочищену речовину наносили на Celite і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0%-60% EtOAc в гексані, 0,5% AcOH). Потрібні фракції об'єднували, концентрували, висушували з суміші DCM / гексан і DCM з одержанням (R)-1-(3-трифторметилфеніл)-етилового ефіру {3-[4'-(1-метансульфоніламінокарбонілциклопропіл)-біфеніл-4-іл]-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-карбамінової кислоти (32 мг; вихід 50,9%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LC/MS розр. для $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ (m/e) 627, фактич. 628 (M+H, ES⁺). ¹H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,23 (br. s., 1H), 9,80 (br. s., 1H), 7,85 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 7,49 - 7,77 (m, 8H), 7,45 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 5,68 - 5,95 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,17 (br. s., 3H), 1,44 - 1,64 (m, 4H), 1,23 (br. s., 3H).

Приклад 36

Аналіз кальцієвого струму за допомогою спектрофотометра для зчитування планшетів з візуалізацією флюоресценції (FLIPR)

Умови культивування клітин

Стабільну клітинну лінію ChemiScreen, що оптимізована за кальцієм, яка містить рекомбінантний лізофосфоліпідний рецептор LPA1 людини, замовляли в Chemicon International, Inc./Millipore. Клітини культивували в середовищі DMEM з високим вмістом глюкози, що включає 10% фетальну сироватку корови, 2 мМ глутамін, 100 Од/мл пеніцилін/100 мкг/мл стрептоміцин, 1X не-життєво важливі амінокислоти, 10 мМ HEPES і 0,25 мг/мл генетицин. Клітини вирощували у присутності трипсин-EDTA і рахували за допомогою реагенту ViaCount. Об'єм клітинної суспензії доводили до $2,0 \times 10^5$ клітин/мл за допомогою повного середовища для культивування. Аліквоти по 50 мкл наносили на 384-лункові чорно-прозорі планшети, оброблені тканинною культурою (BD), і поміщали мікропланшети в інкубатор при 37 °C на ніч. На наступну добу планшети використовували для аналізу.

Нанесення барвника і проведення аналізу

Завантажувальний буфер (FLIPR Calcium-4, Molecular Devices) готували шляхом розчинення вмісту одного флакона в 100 мл збалансованого сольового розчину Хенкса, що містить 20 мМ HEPES і 2,5 мМ пробенецид. Планшети поміщали у вошер для планшетів Biotek, видаляли ростове середовище, замінювали його на 20 мкл збалансованого сольового розчину Хенкса, що містить 20 мМ HEPES і 2,5 мМ пробенецид, а потім 25 мкл Завантажувального буфера. Після цього планшети інкубували протягом 30 хвилин при 37 °C.

В ході інкубації готували тестові сполуки шляхом внесення 90 мкл буфера HBSS/20 мМ HEPES/0,1% BSA до 2 мкл серійно розведених сполук. Для одержання серійних розведень готували 10 мМ стокові розчини сполук в 100% DMSO. Планшет для розведення сполук

розмічали таким чином: у лунку №1 вносили 29 мкл стоку сполуки і 31 мкл DMSO; у лунки 2-10 вносили 40 мкл DMSO; перемішували і переміщали 20 мкл розчину з лунки №1 у лунку №2; серійні розведення 1:3 здійснювали в 10 кроків; переміщали 2 мкл розведених сполук в парні лунки на 384-лунковий планшет для аналізу, і потім вносили 90 мкл буфера.

- 5 Після закінчення інкубації обидва планшети, з клітинами і для аналізу, поміщали в спектрофотометр для мікропланшетів з візуалізацією флюоресценції (FLIPR®) і переносили по 20 мкл розбавлених сполук в планшети для клітин за допомогою FLIPR. Проводили моніторинг внесення сполук за допомогою FLIPR, щоб детектувати будь-яку агоністичну активність сполук. Потім планшети інкубували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі в захищеному від
- 10 світла місці. Після закінчення інкубації планшети повертали в FLIPR і вносили по 20 мкл 4,5 X концентрованого агоніста на планшети для клітин. В ході аналізу прочитування флюоресценції проводили одночасно зі всіх 384 лунок планшета з клітинами кожні 1,5 секунд. Проводили п'ять зчитувань для встановлення стабільного рівня фону, потім швидко (30 мкл/сек) і одномоментно додавали по 20 мкл зразка в кожну лунку планшета з клітинами. Проводили безперервний
- 15 моніторинг флюоресценції перед додаванням, в час і після додавання зразків за загальний проміжок часу 100 секунд. Відгуки (зростання в максимумі флюоресценції) в кожній лунці визначали після додавання агоніста. Результат зчитування початкової флюоресценції в кожній лунці, до стимуляції лігандом, брали як нульову точку відліку для вимірювань в цій лунці. Відгуки виражали у відсотках інгібування від контролю (буфер). Величину IC₅₀, яка визначається
- 20 як концентрація сполуки, яка потрібна для 50% інгібування буферного контролю, розраховували шляхом побудови за значеннями процентної частки інгібування для 10 концентрацій сигмоїдальної кривої доза-відгук (4-параметрична логістична модель) за допомогою програми Genedata Screener® Condoseo [Genedata AG, модель 205, де $F(x) = (A + (B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$], і одержані результати наведені нижче в Таблиці 1.

Таблиця 1

Активності антагоністів LPA1 і LPA3

Приклад №	LPA1 IC ₅₀ (мкМ) або (інгібування%@мкМ)	IC ₅₀ (мкМ) LPA3 або (інгібування %@мкМ)
1	0,025	>30
2	>30 (40% @ 30)	>30
3	>30	>30
4	>30	>30
5	0,035	>30
6	0,112	25,9 (55,2% @ 30)
7	0,174	6,86
8	>30	>30
9	0,217	>30
10	0,398	>30
11	>30	>30
12	0,134	>30
13	0,161	>30
14	0,985	>30
15	0,022	(46,3% @ 30)
16	0,245	>30
17	0,043	21,73 (63,7% @ 30)

продовження таблиці 1

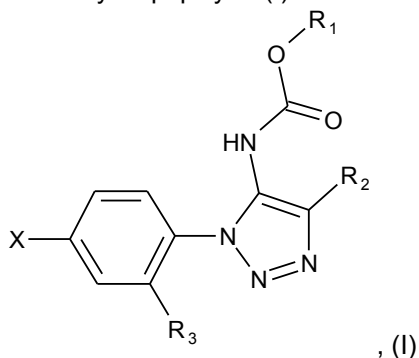
18	1,228 (79,8% @ 30)	>30
19	0,412	4,82
20	21,23 (58,3% @ 30)	14,3 (72,5% @ 30)
21	0,036	>30 (22% @ 30)
22	>30	>30
23	0,796 (80,9% @ 30)	>30
24	>30	>30
25	>30	>30
26	>30	>30
27	>30	>30
28	>30	>30
29	0,023	>30
30	0,033	>30
31	>30 (11% @ 30)	>30
32	0,174	>30
33	0,088	>30
34	9,478	>30
35	4,534	5,736

Слід розуміти, що даний винахід не обмежений конкретними втіленнями даного винаходу, описаними вище, оскільки можна вносити зміни до конкретних втілень, не виходячи при цьому за рамки об'єму формули винаходу, що додається.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



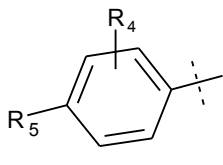
де:

R₁ позначає нижчий алкіл або інданіл, причому зазначений нижчий алкіл незаміщений або заміщений циклоалкілом, незаміщеним фенілом або фенілом, заміщеним галогеном або -CF₃;

R₂ позначає водень або нижчий алкіл;

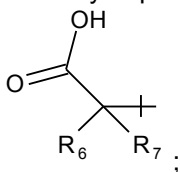
R₃ позначає водень, фтор або -OCH₃;

X позначає циклоалкілоцтову кислоту або



R₄ позначає водень або галоген;

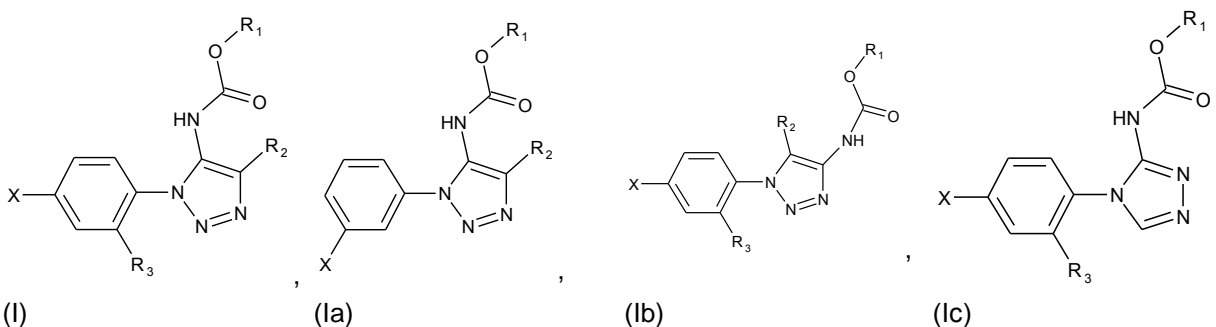
R₅ позначає водень, ціаногрупу, тетразолциклопропіл, метансульфоніламінокарбонілциклопропіл або



R₆ і R₇ позначають незалежно один від одного водень або нижчий алкіл; або

R₆ і R₇, спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільну групу; або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука загальної формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic):



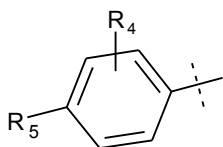
де:

R₁ позначає нижчий алкіл або інданіл, причому зазначений нижчий алкіл незаміщений або заміщений циклоалкілом, незаміщеним фенілом або фенілом, заміщеним галогеном або -CF₃;

R₂ позначає водень або нижчий алкіл;

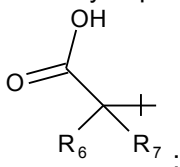
R₃ позначає водень, фтор або -OCH₃;

X позначає циклоалкілоцтову кислоту або



R_4 позначає водень або галоген;

R_5 позначає водень, ціаногрупу, тетразолциклопропіл, метансульфоніламінокарбонілциклопропіл або



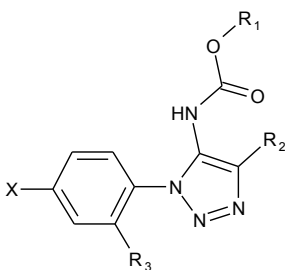
5

R_6 і R_7 позначають незалежно один від одного водень або нижчий алкіл; або

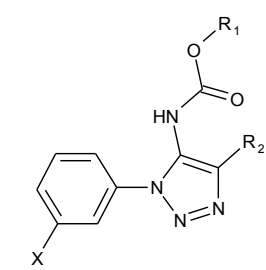
R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільну групу; або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука формули (I), (Ia), (Ib) або (Ic):

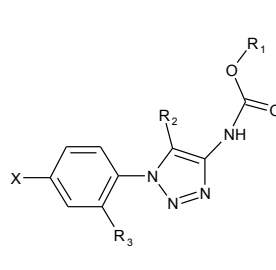
10



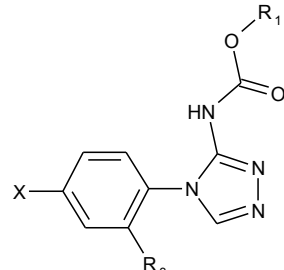
(I)



(Ia)



(Ib)



(Ic)

де:

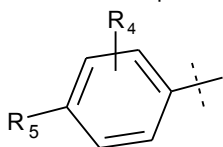
R_1 позначає нижчий алкіл або інданіл, причому зазначений нижчий алкіл незаміщений або заміщений циклоалкілом, незаміщеним фенілом або фенілом, заміщеним галогеном або $-CF_3$;

15

R_2 позначає водень або нижчий алкіл;

R_3 позначає водень, фтор або $-OCH_3$;

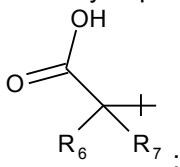
X позначає циклоалкілоцтову кислоту або



20

R_4 позначає водень або галоген;

R_5 позначає водень, ціаногрупу, тетразолциклопропіл, метансульфоніламінокарбонілциклопропіл або



25

R_6 і R_7 позначають незалежно один від одного водень, нижчий алкіл або нижчий алкеніл; або R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільну групу; або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R_1 позначає незаміщений нижчий алкіл.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R_1 позначає диметилпропіл, бутил або ізопропіл.

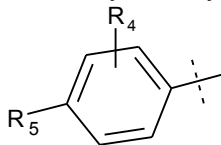
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R_1 позначає нижчий алкіл, заміщений циклоалкілом, незаміщеним фенілом або фенілом, заміщеним галогеном або $-CF_3$.

30

7. Сполука за п. 6, де R_1 позначає $-CH(CH_3)$ -феніл, $-CH(CH_3)$ -фторфеніл, $-CH(CH_3)$ -трифторметилфеніл, етилциклопропіл або етилциклобутил.

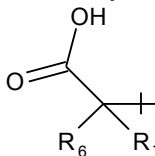
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, де R_2 позначає нижчий алкіл.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, де R_2 позначає метил.
 10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де R_3 позначає водень.
 11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де X позначає циклогексаноїдову кислоту.
 12. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де X позначає



5

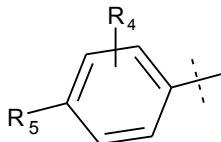
13. Сполука за п. 12, де R_4 позначає водень або фтор.
 14. Сполука за п. 12, де R_5 позначає водень, ціаногрупу, тетразолциклопропіл або метансульфоніламінокарбонілциклопропіл.
 15. Сполука за п. 12, де R_5 позначає



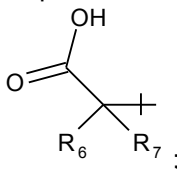
10

16. Сполука за п. 12, де R_6 і R_7 позначають незалежно один від одного водень або метил.
 17. Сполука за п. 12, де R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропілну групу.
 18. Сполука за п. 1 де R_1 позначає нижчий алкіл або інданіл, причому зазначений нижчий алкіл незаміщений або заміщений циклоалкілом або незаміщеним фенілом; R_2 позначає водень або нижчий алкіл; R_3 позначає водень, фтор або $-OCH_3$; X позначає циклоалкілоїдову кислоту або

15



; при цьому R_4 позначає водень або галоген, а R_5 позначає водень, ціаногрупу, тетразолциклопропіл, метансульфоніламінокарбонілциклопропіл або

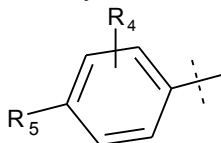


20

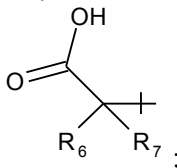
при цьому R_6 і R_7 позначають незалежно один від одного водень або нижчий алкіл; або R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкілну групу; або її фармацевтично прийнятна сіль.

19. Сполука за п. 1, де R_1 позначає нижчий алкіл, заміщений незаміщеним фенілом; R_2 позначає водень або нижчий алкіл; R_3 позначає водень, фтор або $-OCH_3$; X позначає циклоалкілоїдову кислоту або

25



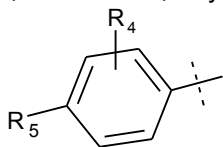
; при цьому R_4 позначає водень або галоген і R_5 позначає водень, ціаногрупу, тетразолциклопропіл, метансульфоніламінокарбонілциклопропіл або



30

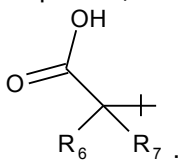
при цьому R_6 і R_7 позначають незалежно один від одного водень або нижчий алкіл; або R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкілну групу; або її фармацевтично прийнятна сіль.

20. Сполука за п. 1, де R_1 позначає нижчий алкіл або інданіл, причому зазначений нижчий алкіл незаміщений або заміщений циклоалкілом, незаміщеним фенілом або фенілом, заміщеним галогеном або $-CF_3$; R_2 позначає етил; R_3 позначає водень, фтор або $-OCH_3$; X позначає циклоалкілоцтову кислоту або



5

при цьому R_4 позначає водень або галоген і R_5 позначає водень, ціаногрупу, тетразолциклопропіл, метансульфоніламінокарбонілциклопропіл або

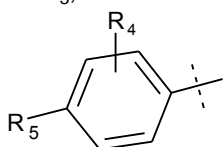


10

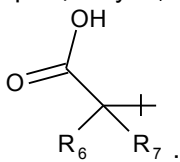
при цьому R_6 і R_7 позначають незалежно один від одного водень або нижчий алкіл; або R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкілну групу; або її фармацевтично прийнятна сіль.

15

21. Сполука за п. 1, де R_1 позначає нижчий алкіл або інданіл, причому зазначений нижчий алкіл незаміщений або заміщений циклоалкілом, незаміщеним фенілом або фенілом, заміщеним галогеном або $-CF_3$; R_2 позначає водень або нижчий алкіл; R_3 позначає водень, фтор або $-OCH_3$; X позначає циклоалкілоцтову кислоту або



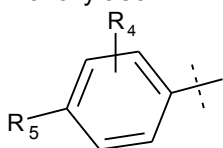
при цьому R_4 позначає водень або галоген, а R_5 позначає



20

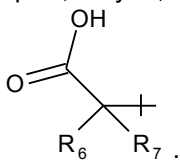
при цьому R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкілну групу; або її фармацевтично прийнятна сіль.

22. Сполука за п. 1, де R_1 позначає нижчий алкіл, заміщений незаміщеним фенілом; R_2 позначає водень або нижчий алкіл; R_3 позначає водень, фтор або $-OCH_3$; X позначає циклоалкілоцтову кислоту або



25

при цьому R_4 позначає водень або галоген, а R_5 позначає

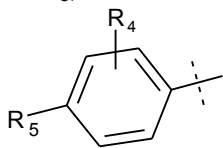


30

при цьому R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкілну групу; або її фармацевтично прийнятна сіль.

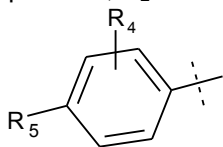
23. Сполука за п. 1, де R_1 позначає нижчий алкіл або інданіл, причому зазначений нижчий алкіл незаміщений або заміщений циклоалкілом, незаміщеним фенілом або фенілом, заміщеним

галогеном або $-CF_3$; R_2 позначає водень або нижчий алкіл; R_3 позначає водень, фтор або $-OCH_3$; X позначає циклоалкілоцтову кислоту або

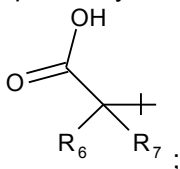


- 5 при цьому R_4 позначає водень або галоген, а R_5 позначає метансульфоніламінокарбонілциклопропіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

24. Сполука формули (Ia) за п. 2 або 3, де R_1 позначає нижчий алкіл, заміщений незаміщеним фенілом; R_2 позначає нижчий алкіл; X позначає

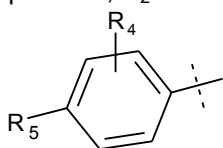


- 10 при цьому R_4 позначає водень і R_5 позначає

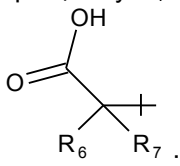


R_6 і R_7 позначають водень, або R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільную групу;

- 15 або її фармацевтично прийнятна сіль.
25. Сполука формули (Ib) за п. 2 або 3, де R_1 позначає нижчий алкіл, заміщений незаміщеним фенілом; R_2 позначає нижчий алкіл; R_3 позначає водень; X позначає

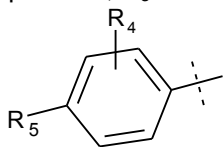


при цьому R_4 позначає водень і R_5 позначає

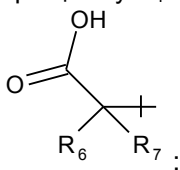


- 20 при цьому R_6 і R_7 позначають водень або R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільную групу; або її фармацевтично прийнятна сіль.

26. Сполука формули (Ic) за п. 2 або 3, де R_1 позначає нижчий алкіл, заміщений незаміщеним фенілом; R_3 позначає водень; X позначає



- 25 при цьому R_4 позначає водень і R_5 позначає



при цьому R_6 і R_7 , спільно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільную групу;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

27. Сполука за п. 1, де зазначену сполуку вибирають з групи, яка включає:

1-{4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

5 {4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]біфеніл-4-іл}оцтову кислоту;
1-(4'-[5-метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]біфеніл-4-

і) циклопропанкарбонову кислоту;

{4'-[5-метил-4-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]біфеніл-4-іл}оцтову кислоту;

1-(4'-{5-[(R)-1-(2-фторфеніл)етоксикарбоніламіно]-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл}біфеніл-4-

10 іл)циклопропанкарбовоу кислоту;
1-(4'-{4-метил-5-[(R)-1-(2-трифторметилфеніл)етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл}біфеніл-4-іл)циклопропанкарбовоу кислоту;

1-(4'-(4-метил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфеніл)етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл)біфеніл-4-іл)циклопропанкарбову кислоту;

15 1-{4'-[5-((R)-індан-1-ілоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]біфеніл-4-іл}циклопропанкарбовону кислоту;

1-{4'-[5-((R)-1,2-диметилпропоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

1-{4'-[5-((R)-втор-бутоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]біфеніл-4-

20 іл}циклопропанкарбовоу кислоту;
1-[4'-(5-ізопропоксикарбоніламіно-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-іл]циклопропанкарбовоу кислоту;

1-{4'-[5-(1-циклопропілетоксикарбоніламіно)-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл]біфеніл-4-

1- $\{4-[5-(1\text{-циклобутилетоксикарбоніламіно})-4\text{-метил-}[1,2,3]\text{триазол-1-іл}]\text{біфеніл-4-іл}\}$ циклопропанкарбовону кислоту;

іл}циклопропанкарбонову кислоту;

1-[4'-(5-трет-бүтоксикарбоніламіно-4-метил-[1,2,3]триазол-1-іл)-біфеніл-4-

ілі циклопропанкарбонову кислоту:

1-{3-фтор-4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;
1-{3'-метокси-4'-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]біфеніл-4-

іп}шиклопропанкарбонову кислоту:

1-(4'-[4-етил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]біфеніл-4-іл)нікпропанкарбонів кислот:

1-(4'-{4-етил-5-[(R)-1-фенілетоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл}біфеніл-4-іл)оцтово кислоту;
1-(4'-{4-етил-5-[(R)-1-(3-трифторметилфені)етоксикарбоніламіно]-[1,2,3]триазол-1-іл}біфеніл-4-

і) циклопропанкарбонову кислоту:

{4'-[4-етил-5-((R)-1-(3-трифторметилфенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]біфеніл-4-іл}оцтову кислоту:

1-{4'-[5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1.2.3]триазол-1-іл]біфеніл-4-іл}циклопропанк

Кислоту:

2-метил-2-{4-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]біфені-1-іл}пропіонову кислоту:

(R)-1-(4'-(4-метил-5-((1-фенілєтоксикарбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)біфен

(N)-1-(4-(4-метил-5-((1-фенілтоксикарбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл-3-іл)циклопропанкарбонovou кiслото;

{3-[4-метил-5-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]-біфеніл-4-іл}оцтову кислоту

(R)-1-фенілетиловий ефір (3-(4'-ціанобіфеніл-4-іл)-5-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл)карбамінової кислоти;

(R)-1-фенілетил-1-(4'-(1-(1H-тетразол-5-іл)циклопропіл)біфеніл-4-іл)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)карбамідовий ефір [5-(1-діазофеніл-1-іл)-5-метил-5H-[1,2,3]-триазол-1-іл]карбамідовий ефір;

55 (R)-1-фенілетиловий ефір {3-[4'-(1-метансульфоніламінокарбонілциклопропіл)-біфеніл-4-іл]-5-

метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл}карбамінової кислоти;
1-{4'-[3-((R)-1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,4]триазол-4-іл]біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонів

(R)-1-(4'-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)біфеніл-4-

- (R)-2-{4'-[4-метил-5-(1-фенілетоксикарбоніламіно)-[1,2,3]триазол-1-іл]біфеніл-4-іл}пент-4-енову кислоту;
 (R)-2-(4-(4-(4-метил-5-((1-фенілетокси)карбоніламіно)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)циклогексил)оцтову кислоту або
 5 (R)-1-(3-трифторметилфеніл)етилловий ефір {3-[4'-(1-метансульфоніламінокарбонілциклопропіл)біфеніл-4-іл]-5-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-іл}карбамінової кислоти.
 28. Сполука за будь-яким з пп. 1-27 для застосування як терапевтично активної речовини.
 29. Фармацевтична композиція, що включає терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-27 і терапевтично інертний носій.
 10 30. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-27 для лікування або профілактики фіброзу легенів.
 31. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-27 для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики фіброзу легенів.
 15 32. Сполука за будь-яким з пп. 1-27 для лікування або профілактики фіброзу легенів.
 33. Спосіб лікування або профілактики фіброзу легенів, що включає стадію, за якою пацієнтові, який цього потребує, вводять ефективну кількість сполуки, розкритої в будь-якому з пп. 1-27.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601