



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89046** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/55

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ БЕНЗОГІДРОАЗЕПІНІВ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

2

(21) а200613470

(22) 23.06.2005

(24) 25.12.2009

(86) PCT/US2005/022389, 23.06.2005

(31) 60/582,708

(32) 24.06.2004

(33) US

(31) 60/627,241

(32) 12.11.2004

(33) US

(31) 60/664,862

(32) 24.03.2005

(33) US

(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.

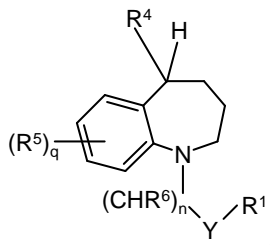
(72) ЧЕНЬ СІНЬЧАО, US, КОФФІ КРІСТОФЕР ЛО-
УРЕНС, US, ДІНН ШОН РІЧАРД, US, ЕСКРІБАНО
АНА МАРІЯ, ES, ФЕРНАНДЕС МАРІЯ КАРМЕН,
ES, ФІЛДС ТОДД, US, ГЕРР РОБЕРТ ДЖЕСОН,
US, МЕНТЛОУ НЕЙТАН БРАЙАН, US, ДЕ ЛА НА-
ВА ЕВА МАРІЯ МАРТІН, ES, МАТЕО-ГЕРРАНС
АНА ІЗАБЕЛ, ES, ПАРТАСАРАСІ САРАВАНАН,
US, ВАНГ КСЯДУН, US

(73) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, US

(56) WO 00/17165 A

US 6 586 448 B1

(57) 1. Сполука формули



де

n - 0, 1, 2 або 3;

q - 1, 2 або 3;

Y - зв'язок або C=O;

R¹ - арил, C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₈-циклоалкіл, C₁-C₆-алкілциклоалкіл або C₀-C₆-алкіл-COOR¹¹, де кожний циклоалкіл та арил факультативно заміщений групою C₀-C₆-алкіл-COOR¹¹;

R⁴ - група, представлена формулою -NR^{4a}R^{4b}, де R^{4a} - тетразоліл, факультативно заміщений C₁-C₆-алкілом; та

R^{4b} - бензил, факультативно заміщений одним-трьома замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають -C₁-C₆-алкіл та C₁-C₆-галогеналкіл;

кожний R⁵ незалежно від інших вибраних з групи, яку складають:

водень, C₁-C₆-алкіл та C₁-C₆-галогеналкіл;

R⁶ - водень;

R¹¹ - водень або C₁-C₆-алкіл;

або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.

2. Сполука за п. 1, де q - 2 та кожний з R⁵ - метил.

(13) **C2**

(11) **89046**

(19) **UA**

3. Сполука за п. 1, де

q - 2 або 3;

Y - зв'язок;

R¹ - C₃-C₈-циклоалкіл, факультативно заміщений групою C₀-C₆-алкіл-COOR¹¹;

R^{4a} - 2-метил-2Н-тетразол-5-іл;

R^{4b} - 3,5-біс-трифторметилбензил;

кожний з R⁵ незалежно від інших - метил або трифторметил;

або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.

4. Сполука за п. 3, де

R¹ - циклогексил, факультативно заміщений групою C₀-C₆-алкіл-COOR¹¹;

або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.

5. Сполука за п. 1 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де n - 0 або 1, q - 2 або 3.

6. Сполука за п. 1 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де n - 0, Y - C(O) та R¹ вибраний з групи, яку складають: C₀-C₆-алкілциклоалкіл, C₀-C₆-алкіларил, причому кожний циклоалкіл та арил факультативно заміщений групою C₀-C₃-алкіл-COOH або C(O)OC₁-C₃-алкіл.

7. Сполука за п. 1 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де n - 0, Y - зв'язок, та R¹ - C₀-C₆-алкілциклоалкіл, C₀-C₆-алкіларил або C₁-C₆-алкіл-CO₂R¹¹, причому кожний циклоалкіл та арил факультативно заміщений одною або двома групами C₀-C₃-алкіл-COOH.

8. Сполука за п. 1, вибрана з-посеред таких сполук:

(S)-(3,5-біс-трифторметилбензил)-(1-циклопентилметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)амін, ізопропіловий складний ефір (S)-5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбонової кислоти, трет-бутиловий складний ефір (S)-5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбонової кислоти, 1-етил-2-метилпропіловий складний ефір (S)-5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбонової кислоти,

(4-{5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)оцтова кислота,

(S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-іл}-3,3-диметилпентанова кислота,

(+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-9-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилат,

(S)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-8,9-диметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилат,

трет-бутиловий складний ефір (S)-9-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-

аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-

циклогепта[г]інден-5-карбонової кислоти,

метиловий складний ефір (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-ілметил}бензойної кислоти,

(S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-

ілметил}бензойна кислота,

метиловий складний ефір (S)-3-{5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-ілметил}бензойної кислоти,

(S)-3-{5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-ілметил}бензойна кислота,

(S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-іл}-бензойна кислота,

метиловий складний ефір (4-{5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(3-метилізоксазол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-ілметил}циклогексил)оцтової кислоти,

(4-{5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(3-метилізоксазол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо [b]азепін-1-ілметил}циклогексил)оцтова кислота,

(S)-(3,5-біс-трифторметилбензил)-(1-циклопропілметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)амін,

(S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-ілметил}бензойна кислота,

етиловий складний ефір (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-ілметил}-2-метилпропіонової кислоти,

(S)-(1-бензил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-5-іл)-(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)амін,

(S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-ілметил}-феніл)оцтова кислота,

(S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-іл}масляна кислота,

(S)-3-{5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-іл}-2-метилпропіонова кислота,

(S)-5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-іл)-оцтова кислота,

етировий складний ефір (S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-іл]оцтової кислоти, та фармацевтично прийнятні солі цієї сполуки.

9. Спосіб лікування серцево-судинних захворювань у ссавця, який включає введення в організм ссавця терапевтично ефективної дози композиції, яка містить сполуку за п. 1 або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки.

10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що включає інгібування активності CETP.

11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що інгібування активності CETP спричинює зниження рівня LDL-холестерину в плазмі.

12. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що включає лікування дисліпідемії.

13. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що включає лікування атеросклерозу.

14. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що інгібування активності CETP спричинює підвищення рівня HDL-холестерину у плазмі.

15. Спосіб підвищення рівня HDL-холестерину у плазмі у ссавця, який включає введення в організм ссавця терапевтично ефективної дози сполуки за п. 1 або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки.

16. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки та щонайменше один носій, розріджувач або наповнювач.

17. Фармацевтична композиція за п. 16, яка містить один або декілька кардіопротекторних засобів, вибраних з групи, яку складають статини, лептин, LXR регулювальний засіб та ABC B регулювальний засіб.

Цей винахід стосується галузей медичної органічної хімії, фармакології та медицини. Крім того, цей винахід стосується способів та груп сполук для лікування патологічних станів, обумовлених дисліпідемією.

Ішемічна хвороба серця (CHD) є однією з головних причин захворюваності та смертності у світовому масштабі. Незважаючи на намагання модифікувати фактори ризику, наприклад, ожиріння, куріння, недостатність фізичних навантажень, та на лікування дисліпідемії шляхом коригування режиму харчування або застосування лікарських засобів, CHD залишається найзвичайнішою причиною смерті у США. Понад 50% усіх смертних випадків при CHD зумовлено атеросклеротичною ішемічною хворобою серця, що лежить у її основі.

Одним із головних факторів ризику розвитку CHD є дисліпідемія. Низькі рівні холестерину ліпопротеїнів високої густини (HDL-холестерину) при нормальних або підвищених рівнях холестерину ліпопротеїнів низької густини (LDL-холестерину) є значним фактором ризику розвитку атеросклерозу та пов'язаної з ним ішемії коронарних артерій у людей. Дійсно, кілька досліджень ліпопротеїнового профілю у хворих на CHD показали, що приблизно у 50% таких хворих рівні холестерину лежать у межах нормального діапазону (<200мг/дл). Крім того, при цих дослідженнях приблизно у 40% нормохолестеричних хворих на CHD виявлено низькі рівні HDL-холестерину у порівнянні із загальними цифрами для населення, наведеними у Національному огляді з дослідження здоров'я та харчування (National Health and Nutrition Examination Survey). Оскільки при низьких рівнях HDL-холестерину підвищується ризик атеросклерозу, то способи підвищення рівня HDL-холестерину у плазмі можуть бути терапевтично сприятливими з точки зору лікування серцево-судинних захворювань, в тому числі (але не тільки) атеросклерозу, CHD, стенокардії та захворювань периферичних судин.

Протеїн-переносник складних ефірів холестерину (CETP) являє собою глікопротеїн із молеку-

лярною масою 74кДа, який сприяє обміну тригліцеридів у HDL на складні ефіри холестерину у збагачених тригліцеридами ліпопротеїнах (Толл та ін. "Протеїни переносу ліпідів, метаболізм HDL та атерогенез" - A.R. Tall et. al., "Lipid transfer proteins HDL, metabolism and atherogenesis" (1999), 1999 George Lyman Duss Memorial Lecture, Arterio. Thromb. Vase. Biol. 20:1185-1188). Кінцевим результатом дії CETP є зменшення кількості HDL-холестерину та збільшення кількості LDL-холестерину. Цей вплив на ліпопротеїновий профіль вважається проатерогенним, особливо у пацієнтів, у яких ліпідний профіль є причиною підвищеного ризику CHD. Значне підвищення рівня HDL забезпечує ніацин, проте при його застосуванні виникають серйозні ускладнення з точки зору стерпності, що утруднюють додержання режиму вживання. Фібрати та інгібітори HMG-CoA-редуктази підвищують рівень HDL-холестерину лише незначною мірою (~10-12%). Як наслідок, існує значна невдоволена медична потреба у лікарській речовині з достатньою стерпністю, здатній істотно підвищувати рівні HDL у плазмі, і тим самим змінювати напрямок розвитку атеросклерозу на зворотний або сповільнювати його.

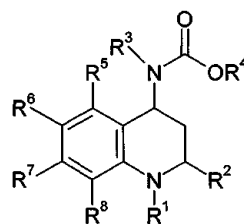
CETP експресується багатьма тканинами і секретується у плазму, де він поєднується з HDL (Чжан та ін. - X.C. Jiang et. al., (1991) Mammalian adipose tissue and muscle are major sources of lipid transfer protein mRNA. J. Biol. Chem. 266:4631-4639). Люди та мавпи, які експресують CETP, мають відносно низькі рівні HDL-холестерину, в той час як миші та пацюки не експресують CETP, і майже весь холестерин в їхніх організмах входить до складу HDL. Далі, трансгенна експресія CETP у мишей спричиняє значне зниження рівнів HDL-холестерину та розвиток тяжкого атеросклерозу у порівнянні з контрольними мишами (Маротті та ін. - K.R. Marotti et. al., (1993) Severe atherosclerosis in transgenic mice expressing simian cholesteryl ester transfer protein. Nature:364, 73-75). Експресія людського CETP у чутливих до солі гіпертензивних пацюків за Далем (Dahl) спричиняла спонтанний

розвиток комбінованої гіперліпідемії, ішемічної хвороби серця та скорочення життя (Еррера та ін. - V.X.M. Herrera et. al., (1999) Spontaneous combined hyperlipidemia, coronary heart disease and decreased survival in Dahl salt-sensitive hypertensive rats transgenic for human cholesteryl ester transfer protein. *Nature Medicine*: 5, 1383-1389).

Антитіла, введені безпосередньо у плазму або утворені шляхом введення вакцини, здатні ефективно інгібувати дію CETP у хом'яків та кроликів, наслідком чого є підвищення рівня HDL-холестерину (Pitterprauz -C.W. Rittershaus, (1999), *Arterio. Thromb. Vase. Biol.* 20, 2106-2112). Крім того, показано, що нейтралізація CETP антитілами в організмі кроликів має антиатерогенний ефект (Еванс та ін. - G.F.Evans et. al., (1994) Inhibition of cholesteryl ester transfer protein in normocholesterolemic and hypercholesterolemic hamsters: effects on HDL subspecies, quantity, and apolipoprotein distribution. *J. Lipid Research.* 35, 1634-1645). Однак терапія антитілами та/або вакцинами на даний час не є реальним шляхом лікування широких мас пацієнтів, які потребують лікування від гіперліпідемії та проявів хворобливих станів, що є її наслідками або пов'язані з нею.

Низькомолекулярні інгібітори CETP описані у кількох публікаціях. Баррет та ін. (Barret et. al., *J. Am. Chem. Soc.* 188, 7863, (1996)) та Куо та ін. (Kuo et al., *J. Am. Chem. Soc.* 117, 10629, (1995)) описують інгібітори CETP, які містять циклопропановий фрагмент. Петзонка та ін. (Pietzonka et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6, 1951 (1996)) описують аналоги, що містять фосфанатну групу, як інгібітори CETP. Коваль та ін. (Coval et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5, 605, (1995)) описують сесквітерпінні, подібні до відендіолів (Wiedendiol-A та Wiedendiol-B) як інгібітори CETP. У заявці на патент Японії №10287662-А описано поліциклічні полігідроксильовані природні сполуки, що не містять аміногруп, які мають властивості інгібіторів CETP. Лі та ін. (Lee et al., *J. Antibiotics*, 49, 693-696 (1996)) описують інгібітори CETP, які походять із наростів, спричинених комахами (insect fungus). Буш та ін. (Busch et al., *Lipids*, 25, 216-220 (1990)) описують холестерилацетилбромід як інгібітор CETP. Мортон та Зільверсміт (Morton and Zillversmit, *J. Lipid Res.*, 35, 836-847 (1982)) сповіщають, що п-хлормеркуріфенілсульфонат, п-гідроксимеркурібензоат та етилмеркурітіосаліцилат інгібують CETP. Конноллі та ін. (Connolly et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 223, 42-47 (1996)) описують інші реагенти - модифікатори цистеїну як інгібітори CETP. Цзя та ін. (Xia et al.) описують 1,3,5-триазини як інгібітори CETP (Bioorg. Med. Chem. Lett, 6, 919-922 (1996)). Бісгайєр та ін. (Bisgaier et al., *Lipids*, 29, 811-818 (1994)) описують 4-феніл-5-тридецил-4Н-1,2,4-триазолтіол як інгібітор CETP. Оомура та ін. (Oomura et al.) описують у заявці на патент Японії №10287662 неперитидні тетрациклічні та гексациклічні феноли як інгібітори CETP.

У патенті №6,586,448 В1 описано 2-заміщені 4-карбоксаміно-1,2,3,4-тетрагідрохіноліни такої структури:

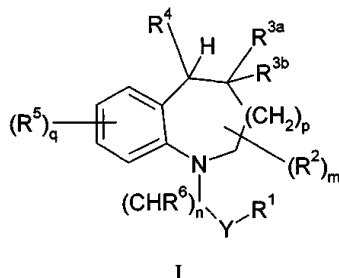


де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 та R^8 відповідають визначенням, даним у згаданому документі. Аналогічно, заявки WO 03/063868A1, WO 00/17164, WO 00/17165 та WO 00/17166 розкривають різноманітні композиції, способи одержання та способи застосування тетрагідрохінолінів, в цілому аналогічних сполукам за патентом США №6,586,448 В1, від якого вони походять або є виділеними з нього заявками.

Заявка на європейський патент №818448, подана Шмідтом та ін. (Schmidt et al.) описує певні похідні тетрагідрохіноліну як інгібітори протеїну-переносника складних ефірів холестерину. Заявка на європейський патент №818197, подана Шмеком та ін. (Schmek et al.), описує піридини з конденсованими гетероциклами як інгібітори протеїну-переносника складних ефірів холестерину. Брандес та ін. (Brandes et al.) описують у заявці на патент Німеччини №19627430 біциклічні конденсовані похідні піридину як інгібітори протеїну-переносника складних ефірів холестерину. У патенті США №6,207,671 Шмідт та ін. описують заміщені сполуки піридину як інгібітори CETP. У заявці WO 03/028727, поданій Мюллер-Гліманом та ін. (Muller-Gliemann et al.) та WO 98/39299, поданій Геленом та ін. (Gielen et al.) описано конкретні похідні хіноліну як інгібітори протеїну-переносника складних ефірів холестерину.

Незважаючи на вищезгадані пропозиції, існує значна потреба, особливо для західного суспільства високого достатку, у ефективних сполуках, корисних для лікування патологічних станів, спричинених дисліпідемією, пов'язаних із нею або обтяжуваних нею.

Цей винахід пропонує сполуку Формули I



де
 n - 0, 1, 2 або 3;
 m - 0, 1, 2 або 3;
 p - 1 або 2;
 q - 0, 1, 2, 3 або 4;
 Y - зв'язок, C=O або S(O)₂; де t - 0, 1 або 2;

R^1 вибраний з групи, яку складають: гідроксил, C₁-C₆-алкіл, арил, C₂-C₆-алкеніл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкілгетероцикліл, C₃-C₈-

циклоалкіл, C_1-C_6 -алкілциклоалкіл; C_1-C_6 -алкіларил, гетероцикліл, C_1-C_6 -алкілгідроксил, C_1-C_6 -алкокси-, арилоксигрупа, $-OC_2-C_6$ -алкеніл, $-OC_1-C_6$ -галогеналкіл, $-OC_1-C_6$ -алкілгетероцикліл, $-OC_3-C_8$ -циклоалкіл, $-OC_1-C_6$ -алкілциклоалкіл, $-NR^7R^8$ та $-OC_1-C_6$ -алкіларил, $-O$ -гетероцикліл, $-OC_1-C_6$ -алкілгетероцикліл, C_1-C_6 -алкіл- $O-C(O)NR^7R^8$, C_1-C_6 -алкіл- $NR^7C(O)NR^7R^8$ та C_0-C_6 -алкіл- $COOR^{11}$; за умови, що R^1 не є гідроксилом, якщо $Y - S(O)_i$; причому кожна циклоалкільна, арильна та гетероциклільна група факультативно заміщена одним-трьома замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають оксогрупа, гідроксил, галоген, C_1-C_6 -алкіл, C_2-C_6 -алкеніл, C_2-C_6 -алкініл, C_1-C_6 -алкоксигрупа, C_1-C_6 -галогеналкіл, C_1-C_6 -алкілгідроксил, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^{11}R^{12}$, C_1-C_3 -алкіл- COR^{11} , C_0-C_6 -алкіл- $COOR^{11}$, ціаногрупа, C_1-C_6 -алкілциклоалкіл, феніл, $-OC_1-C_6$ -алкілциклоалкіл, $-OC_1-C_6$ -алкіларил, $-OC_1-C_6$ -алкілгетероцикліл та C_1-C_6 -алкіларил;

кожний із R^2 приєднаний тільки до атома вуглецю та вибраний або (у разі, якщо їх більше ніж один) незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають: водень, гідроксил, галоген, оксогрупа, C_1-C_6 -алкіл, C_2-C_6 -алкеніл, C_2-C_6 -алкініл, C_1-C_6 -алкоксигрупа, C_1-C_6 -галогеналкіл, $CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}SO_2R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^{11}R^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- COR^{11} , C_0-C_6 -алкіл- $COOR^{11}$, ціано-, нітрогрупа, C_0-C_6 -алкілциклоалкіл, феніл, C_0-C_6 -алкіларил, гетероцикліл, C_3-C_8 -циклоалкіл та C_1-C_6 -галогеналкіл; причому дві незалежно одна від одної вибрані групи R^2 є факультативно гемзаміщеними;

R^{3a} та R^{3b} незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають: водень, галоген, C_1-C_6 -алкіл, C_2-C_6 -алкеніл, C_2-C_6 -алкініл, C_1-C_6 -алкоксигрупа та C_1-C_6 -галогеналкіл;

R^4 - група, представлена формулою $-NR^{4a}R^{4b}$; де

R^{4a} - гетероцикліл, C_1-C_6 -алкілгетероцикліл або C_2-C_6 -алкеніл-гетероцикліл, причому кожна гетероциклічна група факультативно заміщена одним-трьома замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають: гідроксил, галоген, оксогрупа, $-NR^{11}R^{12}$, C_1-C_6 -алкіл, C_2-C_6 -алкеніл, C_0-C_6 -алкіл-CN, C_1-C_6 -алкокси-, C_1-C_6 -алкілгідроксигрупа, C_1-C_6 -галогеналкіл, $-OC(O)NR^{11}R^{12}$, C_1-C_6 -алкіл- $NR^{11}R^{12}$, де згадана C_1-C_6 -алкільна група факультативно заміщена групою $-OR^{10}$ або $C(O)OR^{10}$, C_0-C_6 -алкіл- NO_2 , C_0-C_6 -алкіл- $NR^{11}SO_2R^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- $C(O)NR^{11}R^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^{11}C(O)R^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^{11}C(O)OR^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^{11}C(O)NR^{10}R^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^{11}CHR^{10}CO_2R^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- $C(O)OR^{11}$, C_0-C_6 -алкіл- $SO_2NR^{11}R^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- $S(O)_iR^{11}$, C_3-C_8 -циклоалкіл, C_1-C_6 -алкілциклоалкіл та C_0-C_6 -алкілгетероцикліл, де гетероцикл, що входить до складу C_0-C_6 -алкілгетероциклічної групи, факультативно заміщений галогеном, C_1-C_6 -алкілом, оксогрупою, $-CO_2R^{11}$ та $-NR^{11}R^{12}$; та

R^{4b} вибраний із групи, яку складають: C_1-C_6 -алкіларил, C_2-C_6 -алкеніларил, C_2-C_6 -алкініларил, C_1-C_6 -алкілгетероцикліл, C_2-C_6 -алкенілгетероцикліл, C_1-C_6 -алкілциклоалкіл та C_1-

C_6 -алкіл- $O-C_1-C_6$ -алкіларил, причому кожна циклоалкільна, арильна або гетероциклічна група факультативно заміщена одним-трьома замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають гідроксил, оксогрупа, $-SC_1-C_6$ -алкіл, C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкеніл, C_1-C_6 -алкініл, C_1-C_6 -галогеналкіл, галоген, C_1-C_6 -алкокси-, арилокси-, C_1-C_6 -алкенілоксигрупа, C_1-C_6 -галогеналкоксіалкіл, C_0-C_6 -алкіл- $NR^{11}R^{12}$, $-OC_1-C_6$ -алкіларил, нітро-, ціано-, C_1-C_6 -галогеналкілгідрокси- та C_1-C_6 -алкілгідроксигрупа;

R^5 вибраний з групи, яку складають: водень, гідроксил, галоген, C_1-C_6 -алкіл, C_2-C_6 -алкеніл, C_2-C_6 -алкініл, C_1-C_6 -алкокси-, арилоксигрупа, $-OC_2-C_6$ -алкеніл, $-OC_1-C_6$ -галогеналкіл, C_1-C_6 -галогеналкіл, C_3-C_8 -циклоалкіл, C_1-C_6 -алкіларил, C_1-C_6 -алкілгетероцикліл, C_2-C_6 -алкеніларил, C_2-C_6 -алкенілгетероцикліл, арил, гетероцикліл, ціано-, нітрогрупа, C_0-C_6 -алкіл- NR^7R^8 , C_0-C_6 -алкіл- COR^7 , C_0-C_6 -алкіл- CO_2R^7 , C_0-C_6 -алкіл- $CONR^7R^8$, $CONR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7COR^8$, $-N=CR^7R^8$, $-OCONR^7R^8$, $-S(O)_iR^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $C_0-C_5CH_2OH$, $-OC_1-C_6$ -алкілгетероцикліл та $-OC_1-C_6$ -алкіларил, де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна та гетероциклічна група або підгрупа факультативно заміщена оксо-, алкілокси-, арилоксигрупою; та де будь-які дві групи R^5 можуть спільно утворювати факультативно заміщений 5-, 6- або 7-членний цикл, конденсований із фенільним циклом (А-цикл), до якого вони приєднані, де згаданий 5-, 6- або 7-членний конденсований цикл є насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим та факультативно містить 1 гетероатом, 2 гетероатоми, або 3 гетероатоми, незалежно один від одного вибрані з групи, до якої входять O, N та S;

R^6 незалежно у кожному випадку вибраний з групи, яку складають: водень, C_1-C_6 -алкіл, C_2-C_6 -алкеніл, гідроксил, COR^7 , C_1-C_6 -алкокси-, арилоксигрупа, $-OC_2-C_6$ -алкеніл, $-OC_1-C_6$ -галогеналкіл, C_1-C_6 -алкіл- NR^7R^8 , C_3-C_8 -циклоалкіл, гетероцикліл, арил, C_1-C_6 -алкіл- $O-C(O)NR^7R^8$, C_1-C_6 -алкіл- $NR^7C(O)NR^7R^8$ та C_1-C_6 -алкілциклоалкіл;

кожний з R^7 та R^8 незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають: водень, C_1-C_6 -алкіл, C_2-C_6 -алкеніл, C_2-C_6 -алкініл, $-OC_1-C_6$ -алкіл, C_1-C_6 -галогеналкіл, $-O$ -арил, $-OC_3-C_8$ -циклоалкіл, $-O$ -гетероцикліл, $-NR^7R^8$, C_1-C_6 -алкілциклоалкіл, $-OC_1-C_6$ -алкілциклоалкіл, $-OC_1-C_6$ -алкілгетероцикліл, C_1-C_6 -алкілгетероцикліл, $-OC_1-C_6$ -алкіларил, C_3-C_8 -циклоалкіл, гетероцикліл, арил та C_1-C_6 -алкіларил, де кожна алкільна, циклоалкільна, гетероциклічна або арильна група факультативно заміщена одним-трьома замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають гідроксил, $-CN$, галоген, C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкоксигрупа, C_1-C_6 -галогеналкіл та $-NR^{11}R^{12}$, або R^7 та R^8 спільно утворюють азотвмісний гетероцикл, який може містити 0, 1 або 2 додаткові гетероатоми, вибрані з групи, яку складають кисень, азот та сірка, причому згаданий азотвмісний гетероцикл факультативно заміщений оксогрупою або C_1-C_6 -алкілом;

R^{10} , R^{11} та R^{12} незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають: водень, C_1-C_6 -алкіл,

C₁-C₆-алкеніл, C₃-C₈-циклоалкіл, гетероцикліл, арил, C₁-C₆-алкіларил, де кожна алкільна, арильна, циклоалкільна та гетероциклічна група факультативно заміщена одним-трьома замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають галоген, C₁-C₆-алкілгетероцикліл та C₁-C₆-галогеналкіл, або R¹¹ та R¹² спільно утворюють азотвмісний гетероцикл, який може містити 0, 1 або 2 додаткові гетероатоми, вибрані з групи, яку складають кисень, азот та сірка, та факультативно заміщений оксогрупою, C₁-C₆-алкілом, COR⁷ або -SO₂R⁷;

або фармацевтично прийнятну сіль, сольват, енантіомер, рацемат, діастереомер або суміш діастереомерів цієї сполуки.

Цей винахід також пропонує спосіб модулювання активності CETP, який включає застосування сполуки Формули I або фармацевтично прийнятної солі, сольвату, енантіомера, рацемату, діастереомера або суміші діастереомерів цієї сполуки для лікування, попередження або полегшення опосередкованих CETP захворювань.

Цей винахід пропонує спосіб лікування або попередження дисліпідемії, який включає введення сполуки Формули I, фармацевтично прийнятної солі, сольвату, енантіомера, рацемату, діастереомера, суміші діастереомерів або проліків цієї сполуки в організм пацієнта, що потребує такого втручання.

Цей винахід пропонує спосіб лікування або попередження CHD, який включає введення сполуки Формули I, фармацевтично прийнятної солі, сольвату, енантіомера, рацемату, діастереомера, суміші діастереомерів або проліків цієї сполуки в організм пацієнта, що потребує такого втручання.

Цей винахід пропонує спосіб лікування та/або попередження атеросклерозу, який включає введення сполуки Формули I, фармацевтично прийнятної солі, сольвату, енантіомера, рацемату, діастереомера, суміші діастереомерів або проліків цієї сполуки в організм пацієнта, що потребує такого втручання.

Цей винахід пропонує спосіб лікування та/або попередження захворювань, що мають відношення до патологічної активності CETP, який включає введення сполуки Формули I, фармацевтично прийнятної солі, сольвату, енантіомера, рацемату, діастереомера, суміші діастереомерів або проліків цієї сполуки в організм пацієнта, що потребує такого втручання.

Цей винахід пропонує спосіб підвищення відношення рівня HDL-холестерину (холестерину ліпопротеїдів високої густини) до рівня LDL-холестерину (холестерину ліпопротеїдів низької густини) у плазмі ссавців, який включає введення терапевтично ефективної дози сполуки Формули I, фармацевтично прийнятної солі, сольвату, енантіомера, рацемату, діастереомера, суміші діастереомерів або проліків цієї сполуки в організм пацієнта, що потребує такого втручання.

Цей винахід пропонує спосіб підвищення рівня HDL-холестерину у плазмі ссавців, який включає введення терапевтично ефективної дози сполуки Формули I, фармацевтично прийнятної солі, сольвату, енантіомера, рацемату, діастереомера, су-

міші діастереомерів або проліків цієї сполуки в організм пацієнта, що потребує такого втручання.

Цей винахід пропонує спосіб зниження вмісту LDL-холестерину у плазмі ссавців, який включає введення терапевтично ефективної дози сполуки Формули I, фармацевтично прийнятної солі, сольвату, енантіомера, рацемату, діастереомера, суміші діастереомерів або проліків цієї сполуки в організм пацієнта, що потребує такого втручання.

Цей винахід також пропонує фармацевтичну композицію, що містить сполуку Формули I або фармацевтично прийнятну сіль, сольват, енантіомер, рацемат, діастереомер або суміш діастереомерів цієї сполуки та носій.

Цей винахід також пропонує спосіб лікування та/або попередження патологічних наслідків, спричинених низькими рівнями у плазмі HDL-холестерину та/або високими рівнями LDL-холестерину у ссавців, який включає введення ефективної дози сполуки Формули I, фармацевтично прийнятної солі, сольвату, енантіомера, рацемату, діастереомера або суміші діастереомерів цієї сполуки в організм пацієнта, що потребує такого втручання.

Цей винахід також стосується застосування сполуки Формули I для одержання лікарського засобу для лікування та/або попередження атеросклерозу у ссавців, який включає введення ефективної дози сполуки Формули I, фармацевтично прийнятної солі, сольвату, енантіомера, рацемату, діастереомера, суміші діастереомерів або проліків цієї сполуки в організм пацієнта, що потребує такого втручання.

Цей винахід також пропонує комбіновану терапію, що включає сполуку Формули I та один або декілька інших ефективних кардіопротекторних засобів, таких як, наприклад, статини, лептин та/або інші LXR, CETP, ABC A1, та/або ліпідорегульовальні засоби, корисні для лікування та/або попередження атеросклерозу.

Цей винахід пропонує нові сполуки формули I, корисні для модулювання активності CETP.

Термін "модулювання" охоплює як необмежувальні значення підвищення, зниження, інгібування, агонізм, антагонізм рецепторів CETP, придатні для досягнення підвищення рівня HDL або зниження рівня LDL та біологічні наслідки, що є результатами такого втручання.

Вислів "захворювання" або "захворювання, що мають відношення до модулювання CETP" або "захворювання, опосередковані активністю CETP" означає патологічні стани, при яких має місце схильність до атеросклерозу та/або інших серцево-судинних захворювань внаслідок дисліпідемії та/або інших факторів ризику, і на які позитивно впливає модулювання, зокрема, зниження, активності CETP. Ці захворювання охоплюють як необмежувальні приклади такі захворювання, як гіперліпідемія та її ускладнення, наприклад, атеросклероз, CHD, підвищений кров'яний тиск, хронічна серцева недостатність (CHF), напади стенокардії, гіпертензія, гіпертригліцеремія, діабет, ожиріння, запальні захворювання, в тому числі (але не тільки) дерматит, артрит та болі, та захворювання центральної нервової системи, в тому

числі (але не тільки) деменція, розлади пізнавальної здатності, наприклад, хвороба Альцгеймера.

Термін "лікування" вживається у своєму звичайному значенні, яке включає профілактику, інгібування, полегшення, затримання, обмеження, сповільнення або реверсію напруженості розвитку або зменшення тяжкості патологічного симптому, який має відношення до модулювання активності CESTP або є наслідком такого модулювання, особливо стосовно до підвищення рівня HDL-холестерину або зниження рівня LDL-холестерину у плазмі, або до підвищення відношення HDL/LDL, або до боротьби з атеросклерозом, гіперліпідемією та/або гіперхолестеринемією.

Як правило, пересічному фахівцеві у галузі відомо, що у всіх стабільних молекулах валентність має бути незмінною (зв'язки мають бути заповненими). Відповідно, частиною загальних знань пересіченого фахівця є необхідна умова, що для заповнення валентностей у всіх структурах, в тому числі у формулі I, є необхідними та наявними атоми водню, в разі, якщо явно не сказано інше.

Загальні хімічні терміни, вжиті в описах сполук, розкритих у цій заявці, мають свої звичайні значення. Наприклад, термін "C₁-C₆-алкіл," або "(C₁-C₆)алкіл" або "C₁-C₆-алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений аліфатичний ланцюг із 1-6 вуглецевих атомів, в тому числі (але не тільки) метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, пентил та гексил. Якщо не обумовлено інше, термін "алкіл" означає C₁-C₆-алкіл. Аналогічним чином, термін "C₀-C₆-алкіл" означає алкільну групу за поданим вище визначенням, причому, якщо вжито термін C₀, то алкільна група відсутня, а решта груп приєднана безпосередньо до решти відповідної молекули або групи.

Терміни алкеніл та алкініл, наприклад, C₂-C₆-алкенільна група (або C₂-C₆-алкінільна група) при вживанні у цьому описі означають, що відповідні групи можуть містити відповідно 1, 2 або 3 подвійні чи потрійні зв'язки. Якщо група включає більше ніж один подвійний або потрійний зв'язок, то ці подвійні та потрійні зв'язки можуть бути спряженими або неспряженими.

У цьому винаході також мається на увазі, що терміни C₁-C₆-алкіл або C₂-C₆-алкеніл або аналогічні терміни також охоплюють конкретні алкільні або алкенільні або аналогічні групи, які можуть бути хіральними, регіо- або стереоізомерними. Такі хіральні або регіо- чи стереоізомерні групи також є предметом цього винаходу.

Термін алкіларил означає алкільну групу, заміщену арильною групою. Наприклад, C₁-C₆-алкіларил означає, що арильна група приєднана до C₁-C₆-алкільної групи та що одержаний C₁-C₆-алкіларил приєднаний до решти відповідної молекули або групи через алкільну групу.

Термін "заміщений феніл" або "факультативно заміщений феніл" означає фенільну групу, заміщену одним або кількома замісниками, вибраними з групи, яку складають: C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкоксигрупа, гідроксил, -COOR⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁷R⁸, нітрогрупа, хлор, фтор, бром, йод, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-галогеналкоксалкіл, C₀-C₆-алкілгетероциклілі.

Терміни "факультативно заміщений 5-7-членний карбоцикл" або "факультативно заміщений 5-7-членний гетероцикл", вжиті у поєднувальному або роз'єднувальному значенні або у простому чи складному реченні, означає карбоциклічний або гетероциклічний 5-7-членний цикл, факультативно заміщений одним-трьома замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають гідроксил, галоген, C₁-C₆-галогеналкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгетероциклілі, арил, гетероциклілі, C₀-C₃-алкілціано-, нітрогрупа, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл-C₁-C₆-алкокси-, арилоксигрупа, -OC₂-C₆-алкеніл, -OC₁-C₆-галогеналкіл, C₀-C₆-алкіл-NR⁷R⁸, C₀-C₆-алкіл-COR⁷, C₀-C₆-алкіл-CO₂N⁷, C₀-C₆-алкіл-CONR⁷R⁸, CONR⁷SO₂R⁸, -NR⁷SO₂R⁸, -NR⁷COR⁸, -N=CR⁷R⁸, -OCONR⁷R⁸, -S(O)₀₋₂R⁷, -SO₂NR⁷R⁸, C₀-C₆CH₂OH, -OC₁-C₆-алкілгетероциклілі та -OC₁-C₆-алкіларил.

Термін "факультативно заміщений" взагалі означає, що відповідна група може бути заміщена у придатних для цього положеннях одним-трьома замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають гідроксил, галоген, C₁-C₆-галогеналкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгетероциклілі, арил, гетероциклілі, C₀-C₃-алкілціано-, нітрогрупа, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл C₁-C₆-алкокси-, арилоксигрупа, -OC₂-C₆-алкеніл, -OC₁-C₆-галогеналкіл, -C₀-C₆-алкіл-NR⁷R⁸, C₀-C₆-алкіл-COR⁷, C₀-C₆-алкіл-CO₂R⁷, C₀-C₆-алкіл-CONR⁷R⁸, CONR⁷SO₂R⁸, -NR⁷SO₂R⁸, -NR⁷COR⁸, -N=CR⁷R⁸, -OCONR⁷R⁸, -S(O)₀₋₂R⁷, -SO₂NR⁷R⁸, C₀-C₆CH₂OH, -OC₁-C₆-алкілгетероциклілі та -OC₁-C₆-алкіларил. У випадках, коли заявляється або описується факультативно заміщена група, слід мати на увазі, що обсяг цього винаходу охоплює як заміщені, так і незаміщені варіанти відповідної групи, якщо не обумовлено інше.

Термін "арил" означає заміщений або незаміщений ароматичний або гетероароматичний, або гетероциклічний радикал (гетероариларильні групи охоплюються цим терміном). До необмежувальних прикладів арильних груп належать нафтил, хіноліл, тетрагідрохіноліл, індазоліл, піримідиніл, триазиніл, піразиніл, піридазиніл, піперидил, піролідиніл, піперазиніл, морфолініл, тетрагідрофураніл, піраніл, тетразоліл, імідазоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, імідазопіридиніл, бензимидазоліл, триазолоніл, імідазолоніл, імідазолідиноніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл, феніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-бензофурил, 3-бензофурил, 4-бензофурил, 5-бензофурил, 6-бензофурил, 7-бензофурил, 2-бензотієніл, 3-бензотієніл, 4-бензотієніл, 5-бензотієніл, 6-бензотієніл, 7-бензотієніл, 1-індоліл, 2-індоліл, 3-індоліл, 4-індоліл, 5-індоліл, 6-індоліл, тетразоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, 7-індоліл та їхні ізомери. Вживаний у цій заявці термін арил також охоплює бензильну групу.

Термін "карбоцикл(іл)", вживаний у цій заявці, означає циклічну групу, що містить тільки вуглеце-

ві атоми та відповідну кількість водневих атомів. Термін охоплює такі групи, як циклоалкіл, циклоалкен, циклоалкілен, нафтил, феніл тощо.

Термін "гетероцикл", "гетероцикліл", або "гетероциклічний" означає 5-, 6- або 7-членний насичений, частково ненасичений або ароматичний моноциклічний або конденсований біциклічний цикл, що містить 1-5 гетероатомів, вибраних із групи, яку складають N, S та O, причому згаданий гетероцикл факультативно заміщений при атомі (атомах) вуглецю або азоту, якщо не обумовлено інше. До гетероциклічних груп, яким віддається найбільша перевага, належать піридиніл, піперидиніл, гексаметиленіміно-, морфоліно-, тіоморфоліногрупа, бензтіофен, індоліл, хіноліл, ізохіноліл, тетразоліл та піридиніл. Як наслідок, термін "алкілгетероцикліл" або "алкілгетероциклічний" призначений для означення того, що алкільна група приєднана до гетероциклу, а точкою приєднання до решти відповідної молекули є алкільна група.

Термін "галоген алкіл", вживаний у цій заявці, означає алкіл (як визначено вище), заміщений одним або декількома галогеновими атомами, вибраними із групи, яку складають F, Br, Cl та I.

Термін "галогеналкоксил", вживаний у цій заявці, охоплює, наприклад, трифторметокси-, пентафторетокси-, трифторетоксигрупу (OCH_2CF_3) тощо.

Термін "проліки" означає похідні сполук за цим винаходом, які містять групи, що можуть відщеплюватися внаслідок хімічних або метаболічних процесів, і які шляхом сольволізу або інших процесів у фізіологічних умовах перетворюються *in vivo* у сполуки за цим винаходом, які є фармацевтично активними. Похідні сполук за цим винаходом виявляють активність як у формі кислотних, так і основних похідних, проте кислотні похідні часто мають переваги з точки зору розчинності, сумісності з тканинами або пролонгованого вивільнення в організмах ссавців (дивись монографію Бундгарда "Дизайн проліків" - Bundgard, H., *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). До проліків належать кислотні похідні, наприклад, складні ефіри, які одержують при реакції вихідної сполуки кислотного характеру з відповідним спиртом, або аміді, одержані при реакції вихідної сполуки кислотного характеру з відповідним аміном. Перевага серед проліків віддається нижчим аліфатичним складним ефірам (наприклад, метиловому, етиловому, пропіловому, ізопропіловому, бутиловому, втор-бутиловому, трет-бутиловому) або ароматичним складним ефірам, які є похідними кислотних груп, що містяться у молекулах сполук за цим винаходом. До інших складних ефірів, яким віддається перевага, належать морфоліноетилокси-, діетилглікольамід- та діетиламінокарбонілметоксифіри. У деяких випадках бажано одержувати проліки типу подвійних складних ефірів, наприклад, (ацилокси)алкіл- або ((алкоксикарбоніл)оксі)алкілфіри.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "група захисту" означає групу, корисну для маскування реакційноздатних груп у молекулі з метою підвищення реакційної здатності інших груп або для забезпечення проходження реакції з іншою

бажаною групою або групами, після якої групу захисту можна видалити. Групи захисту звичайно застосовують для захисту або маскування реакційноздатних груп, необмежувальними прикладами яких є -OH, -NH та -COOH. Відповідні групи захисту відомі пересічному фахівцеві та описані у монографії Гріні та Вутса "Групи захисту в органічному синтезі" (*Protecting groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Greene T.W.; Wuts P.G.M. Eds., John Wiley and Sons, New York, 1999).

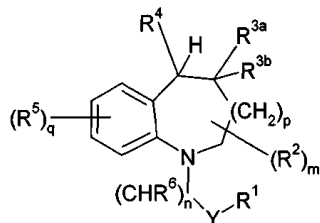
Термін «сольват» у значенні, вживаному в цьому описі, означає форму сполуки за цим винаходом, де кристал або кристали сполуки за цим винаходом утворені з сполуки Формули I та розчинника у стехіометричному або нестехіометричному співвідношенні. Необмежувальними прикладами типових сольватаційних розчинників є вода, метанол, етанол, ацетон та диметилформамід. Якщо розчинником є вода, може застосовуватися термін «гідрат».

У випадках, коли сполука за цим винаходом містить функціональні групи кислотного або основного характеру, вона може утворювати різноманітні солі, які краще розчиняються у воді та/або є більш фізіологічно придатними, ніж вихідна сполука. Необмежувальними прикладами типових фармацевтично прийнятних солей є солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, літію, натрію, калію, кальцію, магнію, алюмінію тощо. Солі зручно виготовляти з вільних кислот шляхом оброблення кислоти основою у розчині або підданням кислоти дії іонообмінної смоли.

Визначення "фармацевтично прийнятна сіль" охоплює відносно нетоксичні солі сполук за цим винаходом із неорганічними та органічними основами або кислотами. Солі з основами містять, наприклад, катіони амонію, четвертинного амонію та амінів, що є похідними азотвмісних основ, основних яких є достатньою для утворення солей зі сполуками за цим винаходом (дивись, наприклад, Берж та ін. - S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Phar. Sci.* 66: 1-19 (1977)). Крім того, основну групу (групи) сполуки за цим винаходом можна ввести в реакцію з відповідними обмеженими або неорганічними кислотами з одержанням таких солей, як ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітарtrat, борат, гідробромід, камсилат, карбонат, клавуланат, цитрат, хлорид, едетат, едисилат, естолат, есилат, фторид, фумарат, глюцетат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, гідрохлорид, гідроксинафтоат, гідройодид, ізотіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малеат, манделат, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, муконат, напсилат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, пантотенат, фосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, субацетат, сукцинат, танат, тарtrat, тозилат, трифторацетат, трифторметансульфонат та валерат. До солей, яким віддається перевага для цілей цього винаходу, належать гідрохлорид, гідробромід, бісульфат, метансульфонат, сіль п-толуолсульфонат, бітарtrat, ацетат та цитрат.

Сполуки за цим винаходом, представлені формулою I, можуть існувати у формі будь-якого з їхніх позиційних ізомерів, стереохімічних ізомерів

або регіоізомерів; усі такі форми є предметами цього винаходу. Деякі сполуки за цим винаходом можуть мати в молекулі один або кілька хіральних центрів і, отже, існувати у оптично активних формах. Аналогічно, якщо ці сполуки містять алкенільну або алкеніленову групу, існує можливість формування циста транс-ізомерних форм сполук. Мається на увазі, що цей винахід охоплює R-та S-ізомери та їх суміші, в тому числі рацемічні суміші, а також суміші енантіомерів або цис- та транс-ізомерів. У замісниках, наприклад, в алкільних групах, можуть бути присутні додаткові асиметричні атоми вуглецю. Мається на увазі, що всі такі ізомери, а також їх суміші, включено до обсягу цього винаходу. В разі, якщо бажаним є конкретний стереоізомер, він може бути одержаний способами, добре відомими в галузі, шляхом проведення стереоспецифічних реакцій із застосуванням вихідних матеріалів, які містять асиметричні центри і вже розділені. За альтернативними варіантами, бажані стереоізомери можна одержувати способами, при яких одержують суміші стереоізомерів, з подальшим розділенням їх відомими способами. Наприклад, рацемічну суміш можна ввести в реакцію з індивідуальним енантіомером якої-небудь іншої сполуки, тобто з хіральним розділювальним агентом. При цьому рацемічна форма перетворюється у суміш стереоізомерів та діастереомерів, які мають різні температури плавлення, температури кипіння або різні характеристики розчинності і можуть бути розділені звичайними способами, наприклад, кристалізацією.



Формула I

Значення n, m, p та q, яким віддається перевага:

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, n - 0 або 1. Відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, n=0.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, m - 0 або 1.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, p - 1 або 2.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, q - 0, 1, 2 або 3. Відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, q - 2 або 3.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, Y - зв'язок або C(O), або S(O); де t=0, 1 або 2.

Варіанти R¹, яким віддається перевага:

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, R¹ вибраний із групи, яку складають: гідроксил, водень, C₁-C₆-алкіль, C₀-C₆-алкільциклоалкіль, C₀-C₆-алкільгетероцикліль, C₁-C₆-галогеналкіль, C₀-C₆-алкільарил, -О-арил, -ОС₁-C₆-галогеналкіль, -ОС₁-C₆-алкільциклоалкіль, -ОС₃-C₈-циклоалкіль, -С₁-C₆-алкільциклоалкіль-NR⁷R⁸, -ОС₁-C₆-алкіль, -ОС₀-C₆-алкільарил, -ОС₁-C₆-алкільціаногрупа, -ОС₁-C₆-алкіль-CO₂R¹¹, -ОС₃-C₈-циклоалкіль-CO₂R¹¹, -ОС₁-C₆-алкільгідроксил, -ОС₁-C₆-алкіль-NR⁷R⁸ та -ОС₁-C₆-алкільгетероцикліль, за умови, що R¹ не є -ОН, якщо Y - S(O); причому кожний алкіль, циклоалкіль, арил або гетероцикліль факультативно заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, яку складають галоген, C₀-C₃-алкільгідроксигрупа, C₀-C₃-алкільамін, C₀-C₃-алкіль-COOH, C₀-C₃-алкіль-CONH₂, C₀-C₃-алкільціаногрупа та C₀-C₃-алкіль-C(O)OC₁-C₃-алкіль.

У разі, якщо p=1, більша перевага віддається R¹, вибраному із групи, яку складають: водень, гідроксил, C₁-C₆-алкіль, C₀-C₆-алкільарил, C₁-C₆-алкільциклоалкіль, C₀-C₆-алкільгетероцикліль, C₃-C₈-циклоалкіль, -ОС₁-C₆-алкіль, -ОС₁-C₆-алкільциклоалкіль, -ОС₁-C₆-алкільгідроксил, -ОС₁-C₆-алкіль-NR⁷R⁸ та -ОС₁-C₆-алкіль-CO₂R¹¹, за умови, що R¹ не є -ОН, якщо Y - S(O); причому кожний алкіль, циклоалкіль, гетероцикліль та арил факультативно заміщений, як вказано вище.

У разі, якщо p=1, ще більша перевага віддається R¹, вибраному з групи, яку складають C₁-C₆-алкіль, C₀-C₆-алкільарил, C₀-C₆-алкільгетероцикліль, C₀-C₆-алкільциклоалкіль, -ОС₁-C₆-алкіль, причому кожний алкіль, циклоалкіль, арил або гетероцикліль факультативно заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, яку складають галоген, C₀-C₃-алкільгідроксигрупа, C₀-C₃-алкільамін, C₀-C₃-алкіль-COOH, C₀-C₃-алкіль-CONH₂, C₀-C₃-алкільціаногрупа та C₀-C₃-алкіль-C(O)OC₁-C₃-алкіль.

Варіанти R², яким віддається перевага:

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, R² вибраний із групи, яку складають: водень, C₁-C₆-галогеналкіль, C₁-C₆-алкіль, C₁-C₆-алкільциклоалкіль, C₃-C₈-циклоалкіль, C₁-C₆-алкільарил та C₀-C₆-алкільNR⁷R⁸.

У разі, якщо p=1, то відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, R² є водень.

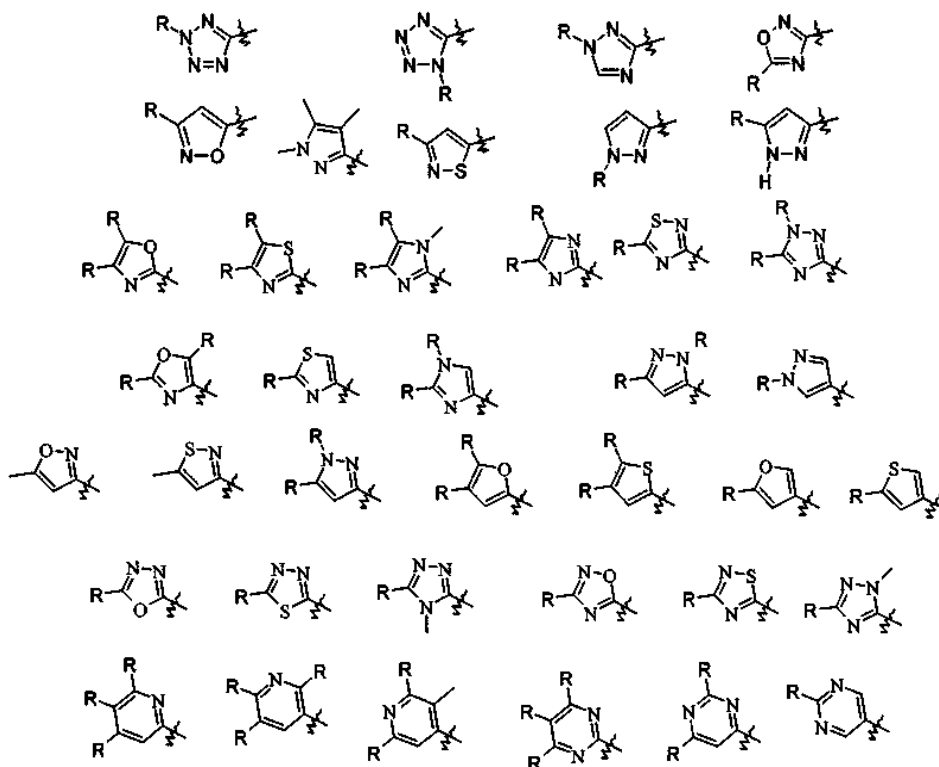
Варіанти R³, яким віддається перевага:

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, R^{3a} та R^{3b} незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають: водень, C₁-C₆-алкіль, C₂-C₆-алкеніль та C₂-C₆-алкініл. Відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, R^{3a} та R^{3b} незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень та C₁-C₆-алкіль.

Варіанти R⁴, яким віддається перевага:

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, R⁴ - NR^{4a}R^{4b}.

Причому відповідно до варіанта, якому віддається перевага, R^{4a} вибраний з групи, яку складають:



де R в кожному випадку незалежно вибрані з групи, яку складають: галоген, C₀-C₆-алкілгідроксил, водень, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, C₀-C₆-алкілциклоалкіл, C₀-C₆-алкілгетероцикліл, C₁-C₆-алкіл-CN, C₁-C₆-галогеналкіл, C₀-C₆-алкіл-NR¹¹R¹², C₁-C₆-алкіл-C(O)NR¹¹R¹² та C₁-C₆-алкіл-C(O)OR¹¹. Відповідно до варіанта, якому віддається ще більша перевага, R незалежно в кожному випадку вибрані з групи, яку складають: водень, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкіл-NH₂ та C₂-C₆-алкілгідроксигрупа.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, R^{4b} вибраний з групи, яку складають C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгетероцикліл, де згадані гетероциклічна та арильна групи факультативно заміщені одним-трьома замісниками, вибраними з групи, яку складають: гідроксил, оксо-, ціаногрупа, -SC₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкеніл, C₁-C₆-алкініл, C₁-C₆-галогеналкіл, галоген та -OC₁-C₆-алкіл. Відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, R^{4b} - бензил, моно або дизаміщений C₁-C₆-галогеналкілом. Відповідно до варіанта, якому віддається ще більша перевага, R^{4b} - 3,5-бістрифторбензил.

Варіанти R⁵, яким віддається перевага:

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, R⁵ вибраний з групи, яку складають: водень, галоген, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, -OC₁-C₆-алкіл, -O-арил, -OC₂-C₆-алкеніл, -OC₁-C₆-галогеналкіл, CH₂NR⁷R⁸, -NH₂, -N(C₁-C₄-алкіл)₂, -CN та -NO₂. Перевага віддається також будь-яким двом групам R⁵, об'єднаним з утворенням факультативно заміщеного 5-, 6- або 7-членного циклу, конденсованого із фенільним циклом, до якого

вони приєднані, причому згаданий 5-, 6- або 7-членний цикл є насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим та факультативно містить 1 гетероатом, 2 гетероатоми або 3 гетероатоми, незалежно один від одного вибрані з групи, до якої входять O, N та S. Факультативні замісники для цього 5-, 6- або 7-членного конденсованого циклу, розглянутого вище, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, охоплюють галоген, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси-, арилоксигрупу, -OC₂-C₆-алкеніл, -OC₁-C₆-галогеналкіл, -CH₂NR⁷R⁸, -NH₂, -N(C₁-C₄-алкіл)₂, -CN та -NO₂.

Варіанти R⁶, яким віддається перевага:

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, R⁶ у кожному випадку застосування незалежно від інших замісників вибраний з групи, яку складають: водень, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкеніл, C₃-C₈-циклоалкіл, C₁-C₆-алкілгідроксил, феніл та C₁-C₆-алкоксигрупа.

Варіанти R⁷ та R⁸, яким віддається перевага:

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, R⁷ та R⁸ незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають: водень, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₁-C₆-алкіларил та C₁-C₆-алкілгетероцикліл, причому кожна арильна група факультативно заміщена одним-трьома замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають C₁-C₆-алкіл, галоген та C₁-C₆-галогеналкіл.

Варіанти R¹¹ та R¹², яким віддається перевага:

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, R¹¹ та R¹² незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають: водень, C₁-C₆-алкіл,

C₂-C₆-алкеніл, C₁-C₆-алкіларил та C₁-C₆-алкілгетероцикліл, причому кожна арильна група факультативно заміщена одним-трьома замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають C₁-C₆-алкіл, галоген та C₁-C₆-галогеналкіл.

Сполука за цим винаходом, якій віддається особлива перевага, є сполукою, вибраною з групи, яку складають:

(S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)амін,

ізопропіловий складний ефір 5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти,

етиловий складний ефір (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти,

ізопропіловий складний ефір (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти,

трет-бутиловий складний ефір (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти,

1-етил-пропіловий складний ефір (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти,

циклопентиловий складний ефір (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти,

1-етил-2-метил-пропіловий складний ефір (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти,

тетрагідро-піран-4-іловий складний ефір (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти,

(S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно]}-тетразол-2-іл)-етанол,

(S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-етил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін,

(4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]}-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил)-циклогексил)-оцтова кислота,

(S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]}-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-3,3-диметил-пентанова кислота,

(S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]}-7-метил-8-

трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл)-етанол,

ізопропіловий складний ефір (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,2-дифтор-6,7,8,9-тетрагідро-1,3-діокса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти,

ізопропіловий складний ефір (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,2-дифтор-6,7,8,9-тетрагідро-1,3-діокса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти,

(+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилат,

(+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилат,

(+/-)-ізопропіл-6-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклогепта[e]інден-10-карбоксилат,

ізопропіловий складний ефір (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти,

ізопропіловий складний ефір (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти,

(+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилат,

(+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-метил-ізоксазол-5-іл)-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилат,

(+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-9-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилат,

ізопропіловий складний ефір (S)-6-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклогепта[e]інден-10-карбонової кислоти,

(S)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-8,9-диметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилат,

(S)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[2-(2-гідрокси-етил)-2H-тетразол-5-іл]-аміно]-8,9-диметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилат,

трет-бутиловий складний ефір (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти,

(S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-циклопентилметил-1,2,3,5,6,7,8,9-октагідро-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін,

(S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-циклопентилметил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін,

(S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]}-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-іл}-3,3-диметил-пентанова кислота,

трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-бензойна кислота,
метиловий складний ефір (S)-3-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-бензойної кислоти,
(S)-3-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-бензойна кислота,
(S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-бензойна кислота,
метиловий складний ефір (4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-метил-ізоксазол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти,
(4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-метил-ізоксазол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтова кислота,
(S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-амін,
гідрохлорид (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну,
(S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-3-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-амін,
(S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-амін,
(S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-етанол,
трет-бутиловий складний ефір (S)-(2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-етил)-карбамінової кислоти,
(S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-бензойна кислота,
(S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[ф]інден-5-ілметил}-тіофен-2-карбонова кислота,
(S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(5-піридин-4-ілметил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-2-окса-5-аза-циклогепта[ф]інден-9-іл)-амін,
(S)-(4-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[ф]інден-5-ілметил}-циклогексил)-оцтова кислота,

(S)-[2-(2-аміно-етил)-2Н-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-5-іл)-амін.

гідрохлорид (S)-[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну,

або фармацевтично прийнятна сіль, сольват, енантіомер, рацемат, діастереомер або суміш діастереомерів цієї сполуки.

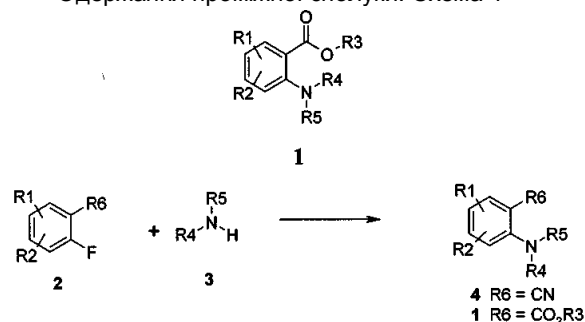
Мається на увазі, що обсяг цього винаходу охоплює також геометричні ізомери, пов'язані з подвійними зв'язками, та оптичні ізомери, пов'язані з асиметричними атомами вуглецю сполук Формули I, як сполуки, корисні для лікування захворювань, що мають відношення до модулювання СЕР.

Синтез сполук за винаходом

Сполуки за цим винаходом можна синтезувати, як показано нижче у схемах, прикладах та методиках. Антранілатні проміжні продукти Формули 1 можна одержати, застосовуючи, наприклад, схеми синтезу, показані нижче. Однак поданий нижче опис не слід розглядати як такий, що будь-яким чином обмежує обсяг цього винаходу, оскільки фахівець у галузі здатний без надмірної експериментальної праці перейти від наведених схем та прикладів до інших конкретних сполук, які охоплюються цим винаходом. Численні реагенти та вихідні матеріали легко одержати від ринкових постачальників, або ж вони є легко доступними для пересічного фахівця у галузі. Інші реагенти та вихідні матеріали можна одержати стандартними способами органічної хімії та хімії гетероциклічних сполук, аналогічними способам синтезу відомих аналогічних реагентів або вихідних матеріалів, а також за методиками, поданими нижче у описах підготовчих синтезів та прикладів, в тому числі будь-якими новими способами. Необмежувальними прикладами таких способів є естерифікація карбонових кислот, гідроліз нітрيلів у карбонові кислоти та подальша естерифікація. Позначення R, R1, R2, R3, R4, R5, R6 тощо, застосовані у цьому розділі, призначені для ілюстрування різних способів синтезу сполук за цим винаходом та/або для ілюстрування змінності замісників у вказаному

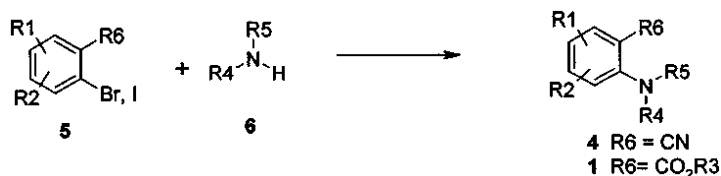
положенні і не обов'язково мають обсяг або значення, подібні аналогічним групам, вказаним у загальних структурних формулах сполук Формули I. Однак групи, що входять до складу кінцевих сполук схем, які займають аналогічні положення, співпадають за обсягом та значенням з групами, які займають аналогічні положення у загальних структурних формулах сполук Формули I.

Одержання проміжної сполуки: Схема 1



Згідно зі схемою 1 одержання проміжної сполуки виконують нуклеофільне ароматичне заміщення відовими у галузі способами (Уелс та ін. - Wells K.M. et al., Tetrahedron Letters, 1996, 37(36), 6439-6442). Відповідно заміщений амін розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, у DMF або DMSO, разом з основою, наприклад, карбонатом цезію, та відповідно заміщеним бензонітрилом або фторбензоатом (R6 - CN або CO₂R₃). Реакція протікає при температурах від 0°C до відносно високих температур (до або приблизно при 150°C) протягом часу від 10хв до кількох діб, залежно від стабільності вихідних матеріалів та/або умов реакції. Продукт структури 4 (R6 - CN) або 1 (R6 - CO₂R₃) можна потім виділити стандартним способом оброблення водою з подальшим очищенням способами хроматографії на нормальній фазі або перекристалізації, які звичайно застосовуються у галузі.

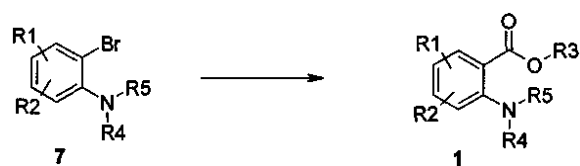
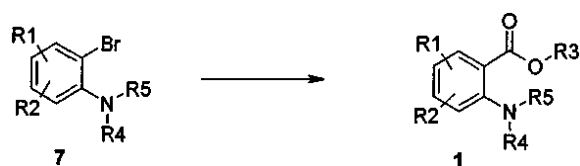
Одержання проміжної сполуки: Схема 2



За схемою 2 одержання проміжної сполуки, виконують N-арильне сполучення відовими у галузі способами (Гартвіг та ін. - Hartwig J.F. et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1998, 37, 2046-2067). Відповідно заміщений амін розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, у DMF, разом з основою, наприклад, карбонатом цезію або трет-бутилатом натрію, відповідно заміщеним бензонітрилом або галогенованим бензоатом (R6 - CN або CO₂R₃) та придатним комплексним каталізатором, наприклад, ацетатом паладію та дифенілфосфін-фероценом. Реакція протікає при температурах

від 0°C до відносно високих температур протягом часу від 10хв до кількох діб, залежно від стабільності вихідних матеріалів та/або умов реакції. Продукт структури 4 (R6 - CN) або 1 (R6 - CO₂R₃) можна потім виділити стандартним способом оброблення водою з подальшим очищенням способами хроматографії на нормальній фазі або перекристалізації, які звичайно застосовуються у галузі.

Одержання проміжної сполуки: Схема 3



За схемою 3 одержання проміжної сполуки, виконують карбонілування відомими у галузі способами (Гек - Heck, Palladium Reagents in Organic Synthesis; Academic Press: New York, 1985, p. 348-358). Відповідно заміщений арилбромід розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, у DMF, разом з основою, наприклад, карбонатом цезію або трет-бутилатом натрію, придатним комплексним каталізатором, наприклад, ацетатом паладію та дифенілфосфінфероценом, відповідним спиртом ($R_3\text{-OH}$) і насичують розчин монооксидом вуглецю. Реакція протікає при температурах від 0°C до відносно високих температур протягом часу від 10хв до кількох діб, залежно від стабільності вихідних матеріалів та/або умов реакції. Продукт структури 1 можна потім виділити стандартним способом оброблення водою з подальшим факультативним очищенням способами хроматографії на нормальній фазі або перекристалізації, які звичайно застосовуються у галузі.

Одержання проміжної сполуки: Схема 4

За схемою 4 одержання проміжної сполуки, виконують карбоксилування ароматичної сполуки відомими у галузі способами (Боджер та ін. - Boger D.L. et al., Journal of Organic Chemistry, 1994, 59(17), 4943-4949, Вольпін та ін. - Volpin et al., Organomet. Reactions, 1975, 5, 313-386). Відповідно заміщений арилбромід розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, у діетиловому ефірі або тетрагідрофурані, разом з алкіллітієм, наприклад, з н-бутиллітієм або трет-бутиллітієм та магнієвими стружками. Одержаний аніон нейтралізують придатним джерелом діоксиду вуглецю, наприклад, сухим льодом або диметилкарбонатом. Реакція протікає при температурах від приблизно -78°C до температури, близької до кімнатної, протягом часу від приблизно 5хв до кількох годин, залежно від стабільності вихідних матеріалів. Продукт структури 1 можна потім виділити стандартним способом оброблення водою з подальшим факультативним очищенням способами хроматографії на нормальній фазі або перекристалізації, які звичайно застосовуються у галузі.

Одержання проміжної сполуки: Схема 5

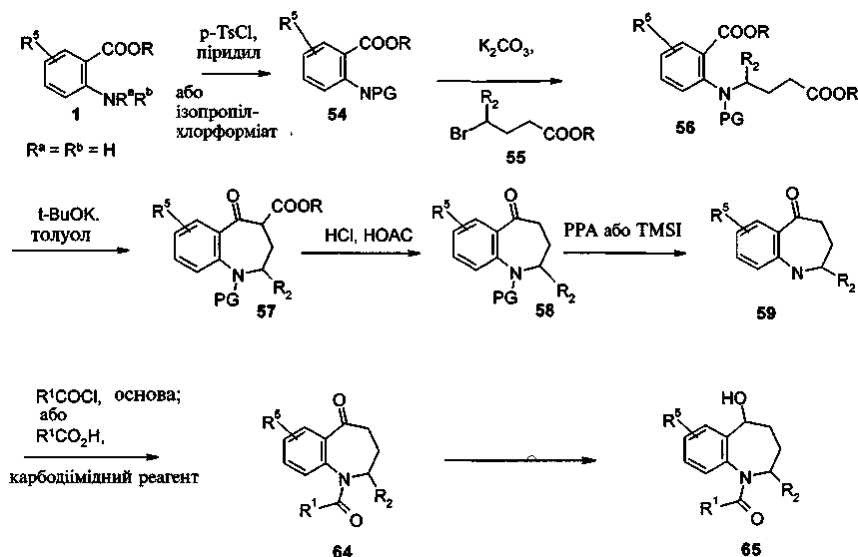
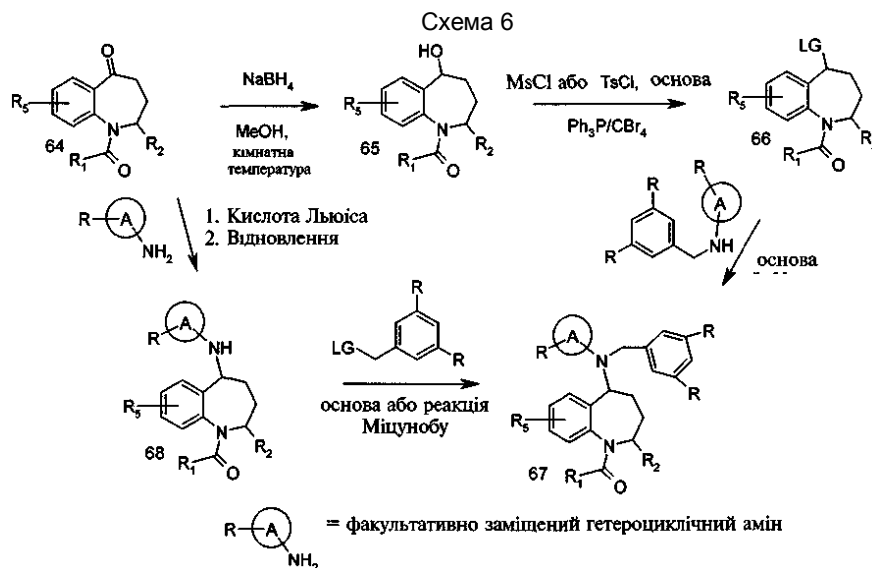


Схема 5 синтезу ілюструє одержання типових сполук-попередників сполук Формули I. Наприклад, у заміщені складні ариламіноєфіри 1, наявні на ринку або одержані, як описано в літературі або на Схемах 1-4, можна ввести захисну групу за допомогою тозилхлориду, ізопропілхлорформіату або іншого придатного реагента і одержати сполуку 54. Сполуку 54 можна потім алкілювати відповідно заміщеними або незаміщеними 3-брометилловими складними ефірами 55 і одержати сполуку 56. Конденсаційною циклізацією проміжної

сполуки 56 за Дікманом (Dieckmann) одержують N-захиснений бензазепінон 57, який піддають кислотному гідролізу та декарбоксилуванню, і одержують кетоніву похідну 58. Відщепленням в разі потреби групи захисту дією кислоти (наприклад, PPA (поліфосфорної кислоти), TMSI (триметилсилілідодид) або HCl одержують проміжну сполуку 59. N-ацилюванням сполуки 59 шляхом оброблення відповідно заміщеним арил- або алкілхлорформіатом у присутності органічної основи, наприклад, піридину, одержують карбамат структури 64. За

альтернативним варіантом, сполуку формули 64 одержують шляхом оброблення сполуки 59 хлорангідридом кислоти або відповідним чином активованим складним ефіром. Проміжні бензазепін-5-они можна відновити відновлювальним реагентом,

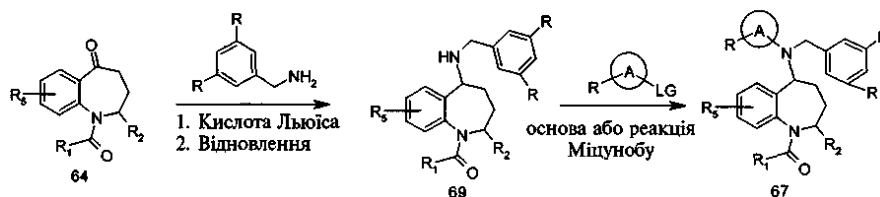
наприклад, боргідридом натрію, у придатному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурани або метанолі, і одержати бензиловий спирт 65, як показано на Схемі 5.



Сполуки Формули I можна одержати, як показано на Схемі 6 та Схемі 7, де застосовано хімізм відновлювального амінування. Після одержання Шиффової основи бензазепін-5-ону 64 з гетероцикліламіном виконують оброблення відновлювальним реагентом, наприклад, боргідридом натрію, у придатному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурани або метанолі, і одержують адукт із гетероцикліламіном. Подальшим обробленням із застосуванням реакції з активованим бензильним реагентом у присутності основи або реакції типу заміщення за Міцунобу одержують відповідний продукт, а саме сполуку за цим винаходом. За альтернативним варіантом, бензазепін-5-он (64)

можна відновити до відповідного проміжного карбінолу дією відновлювального агента, наприклад, боргідриду натрію, у придатному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурани або метанолі. Цей адукт можна безпосередньо перетворити у двозаміщений амін, застосовуючи методику Міцунобу, або ж перетворити спочатку у активовані похідні, наприклад, у мезилат, тозилат або бромід, та замістити їх гетероцикліламіном, одержуючи тризаміщений амін, як показано на Схемі 6. Групу потенціальних замісників R-A при гетероциклілах, яким віддається перевага, описано вище.

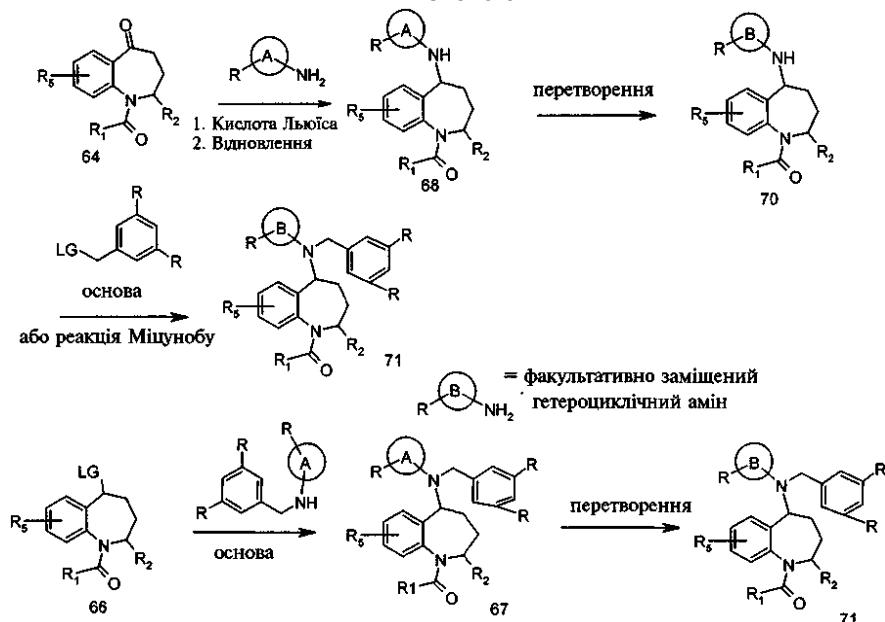
Схема 7



Зворотню процедуру одержання двозаміщеного аміну показано на Схемі 7. Після одержання Шиффової основи бензазепін-5-ону (64) бензиламіном виконують оброблення відновлювальним реагентом, наприклад, боргідридом натрію, у придатному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурани або метанолі, і одержують адукт 69 із бензиламіном. Подальше оброблення із застосуванням

реакції з активованим гетероциклічним реагентом у присутності основи (або, за альтернативним варіантом, одержанням Шиффової основи з гетероароматичним альдегідом та подальшим відновленням) являє собою вторинний шлях до одержання двозаміщеного аміну 67.

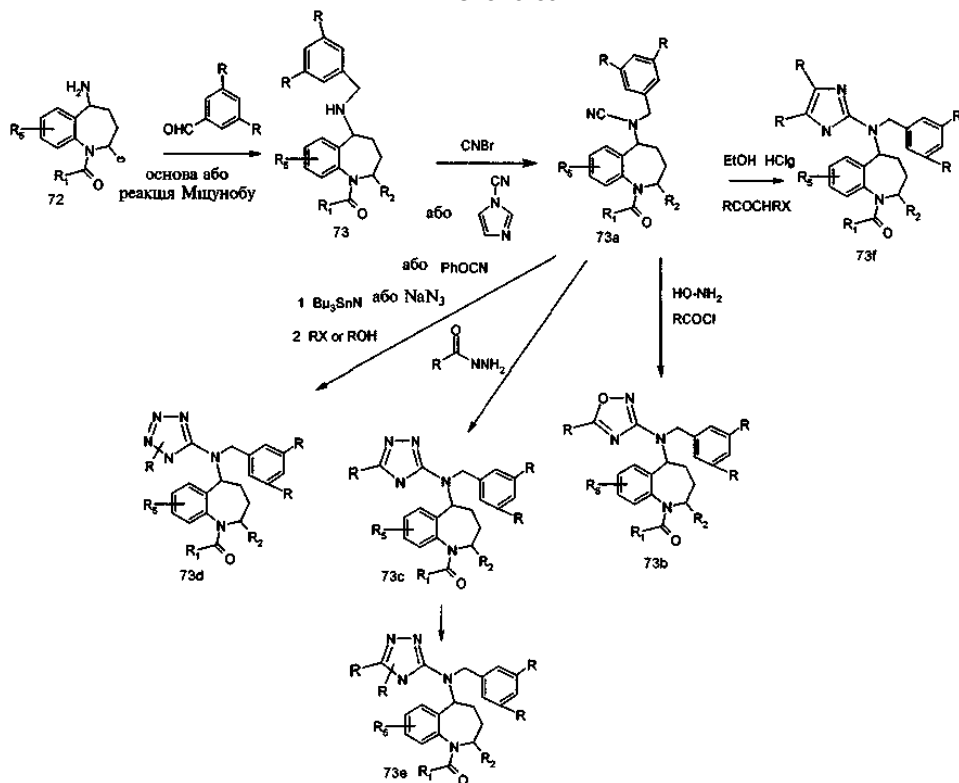
Схема 8



Сполуки Формули I можна одержати також шляхом перегрупування відповідної функціональної групи, як показано на Схемі 8. Двозаміщений амін, наприклад, 68, де група R-A є реакційноздатною функціональною групою, наприклад, ціаногрупою, карбоксилатом або аналогічною групою, можна перетворити у гетероцикліт, наприклад, 71, на проміжних стадіях синтезу або наприкінці синтезу. Послідовність N-заміщення можна також змінити

на зворотню, як показано вище. Методики перегрупування функціональних груп, де R-A означає реакційноздатну групу, відомі фахівцям, і їх можна знайти у посібниках із загальної органічної хімії та/або хімії гетероциклічних сполук; необмежувальним прикладом такого посібника є монографія Comprehensive Organic Transformations, 2nd, ed., by Richard Larock, Wiley-VCH, Publishers, New York.

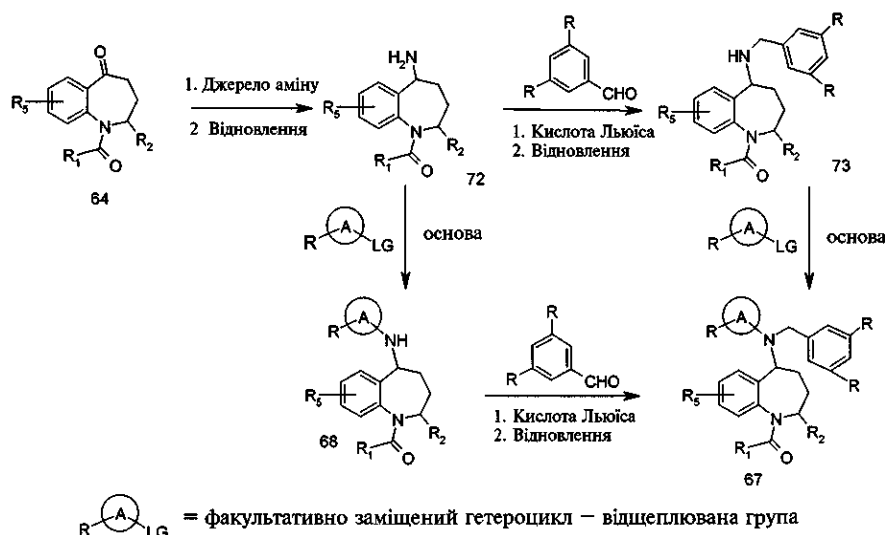
Схема 8а



На Схемі 8а показано кілька прикладів реакцій перегрупування для ілюстрації взаємного перетворення функціональних груп як способу одержання сполук за цим винаходом. Детальні методи-

ки подано у Прикладах, або вони відомі фахівцям у галузі, або ж фахівцю їх легко знайти у літературі.

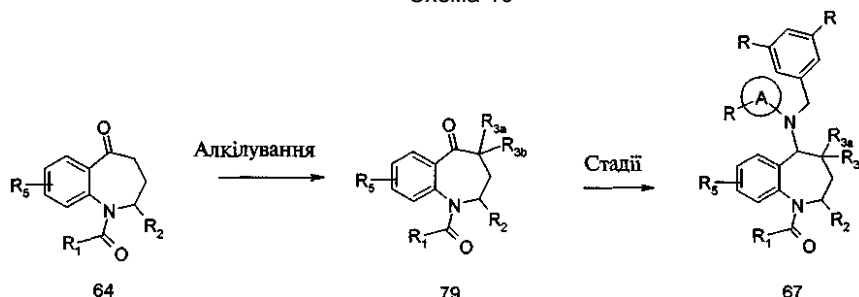
Схема 9



Сполуки Формули I можна також одержати, як показано на Схемі 9 та Схемі 10, де проміжні бензазепін-5-они перетворюють у адукти з бензиламином. Таке перетворення можна здійснити кількома способами, в тому числі шляхом відновлювального амінування речовинами, що містять первинні аміногрупи (наприклад, гідроксиламіном, гідразинном, хлоридом амонію, бензофеноніміном тощо), та одержати первинний амін, як показано на Схемі 9, або ж воно може бути включене у послідовність реакцій утворення циклу, як показано нижче на Схемі 10, із застосуванням хімізму, відомого пересічному фахівцю (Гадден та ін. - Hadden M.; Nieuwenhuysen M.; Potts D.; Stevenson P.J.; Thompson N. *Tetrahedron* 2001, 57, 5615; Крыс та ін. - Crousse B.; Begue J.-P.; Bonnet-Delpon D. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5009). Після одержання Шиффової основи шляхом оброблення аміну бензальдегідом виконують оброблення відновлювальним реагентом, наприклад, боргідридом натрію, у придатному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані або метанолі, з одержанням адукту бензи-

ламіну (або, за альтернативним варіантом, шляхом заміщення активованої похідної бензилу, наприклад, мезилату, тозилату або броміду), і жують бензиламіном. Потім цей продукт оброблюють активованою похідною гетероарилу (гетероцикліларилу), наприклад, мезилатом, тозилатом або бромідом, у присутності основи, і одержують дибензильний продукт, як показано на Схемі 9. За зворотньою схемою, після одержання Шиффової основи бензазепін-5-аміну з гетероароматичним альдегідом виконують оброблення відновлювальним реагентом, наприклад, боргідридом натрію, у придатному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані або метанолі (або, за альтернативним варіантом, заміщення активованого похідного гетероарилу, наприклад, мезилату, тозилату або броміду), і одержують адукт бензилу з матичним аміном. Потім цей продукт оброблюють активованою похідною бензилу, наприклад, латом, тозилатом або бромідом, у присутності основи, і одержують дибензильний продукт, як показано на Схемі 9.

Схема 10



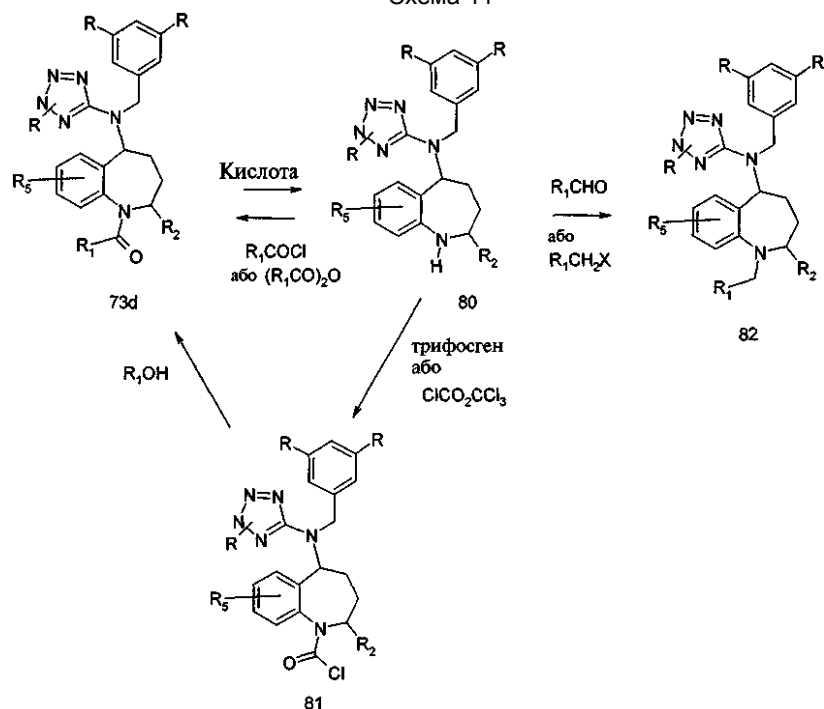
За Схемою 10, сполуку 64 можна обробити основою, наприклад, гідридом натрію, діізопропіламідом літію або біс(триметилсиліл)амідом літію, у

розчиннику, наприклад, у DMF або тетрагідрофурані. Алкілуванням відповідно заміщеним галогенідом, тозилатом або мезилатом можна одержати

сполуку 79, де R3a та R3b можуть бути однаковими або різними. Перетворення сполуку 79 у сполу-

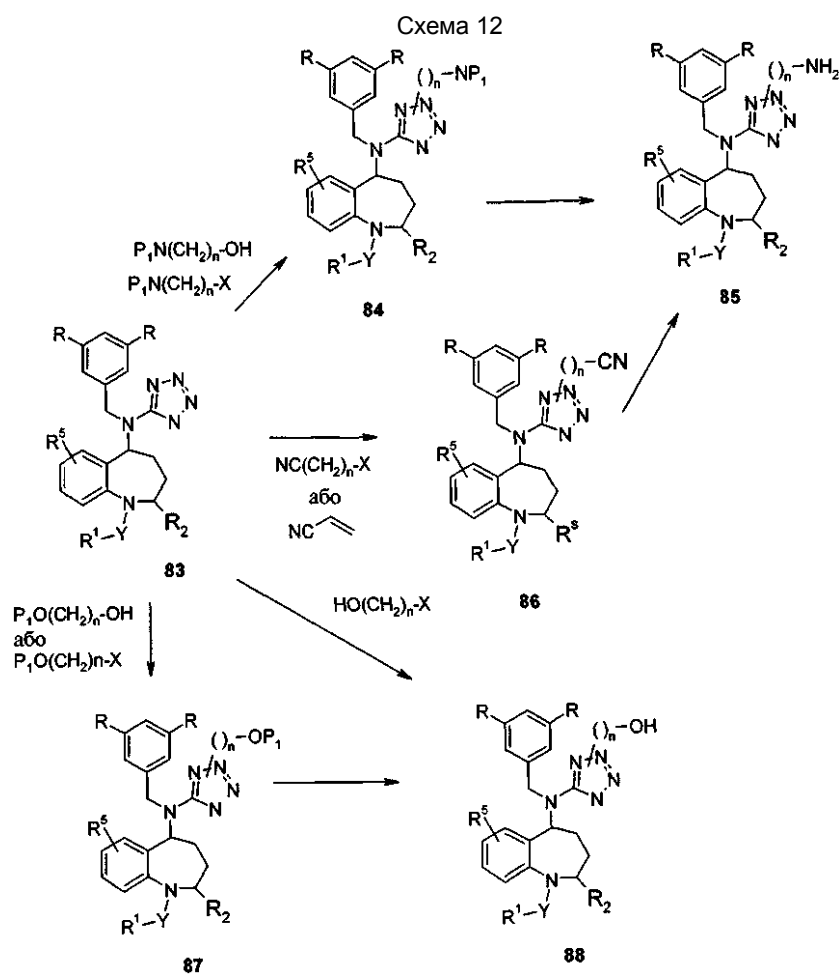
ку 67 виконують, як описано, наприклад, вище у Схемі 9.

Схема 11



Як показано на Схемі 11, сполуку 73d можна гідролізувати з одержанням відповідного аміну 80, а потім ацилювати, застосовуючи стандартні способи, відомі фахівцям, і одержати сполуку 73d. За альтернативним варіантом, сполуку 80 можна обробити трифосгеном або трихлорметилхлорформіатом, і одержати сполуку 81. Зі сполуки 81 можна одержати сполуку 73d шляхом проведення

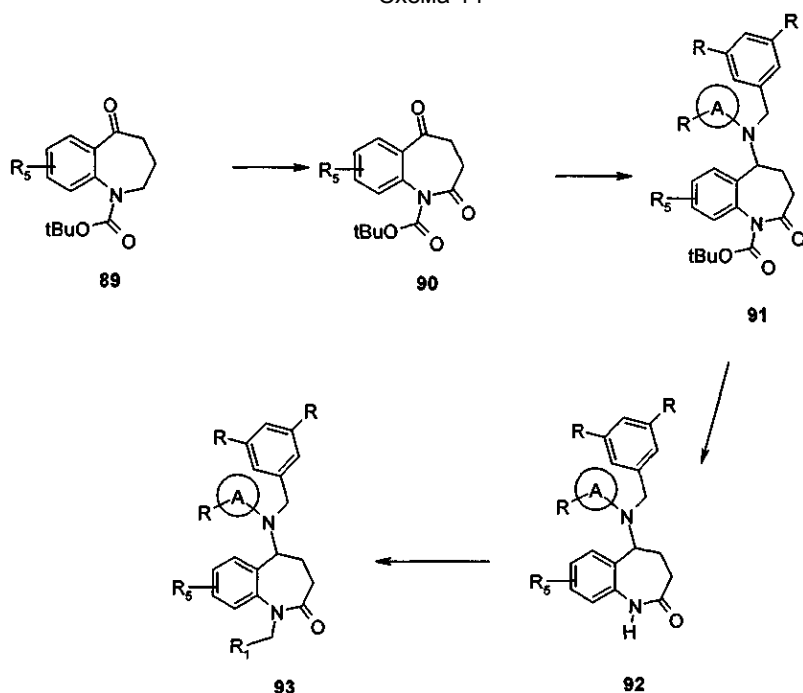
реакції з відповідним спиртом. Сполуку 80 можна також алкілювати відомими в галузі способами, наприклад, шляхом оброблення сполуки 80 основою та алкілгалогенідом, тозилатом тощо, і одержати сполуку 82. За ще одним альтернативним варіантом, сполуку 82 можна одержати, застосовуючи умови відновлювального алкілювання.



Як показано на Схемі 12, тетразол 83 можна алкілювати відповідним захищеним аміноспиртом в умовах реакції Міцунобу або відповідним захищеним аміноалкілбромідом, -йодидом або -мезилатом або аналогічним реагентом у присутності основи, і одержати захищений аміноалкілтетразол 84. Відщепленням групи захисту P1 із застосуванням відомих у галузі способів можна одержати сполуку 85. За альтернативним варіантом, тетразол 83 можна алкілювати відповідним ціаноалкілбромідом або відповідним акрилнітрилом в умовах реакції Міхаеля. Ціанопохідну 86

можна потім відновити до відповідного аміну 85. Тетразол 83 можна алкілювати відповідним спиртом в умовах реакції Міцунобу або відповідним алкілгалогенідом тощо у присутності основи, і одержати сполуку 87. Відщепленням групи P1 (групи захисту) із застосуванням відомих у галузі способів можна одержати сполуку 88. За альтернативним варіантом, гідроксіалкілтетразол 88 можна одержати шляхом алкілювання сполуки 83 відповідним галогенідом у присутності основи.

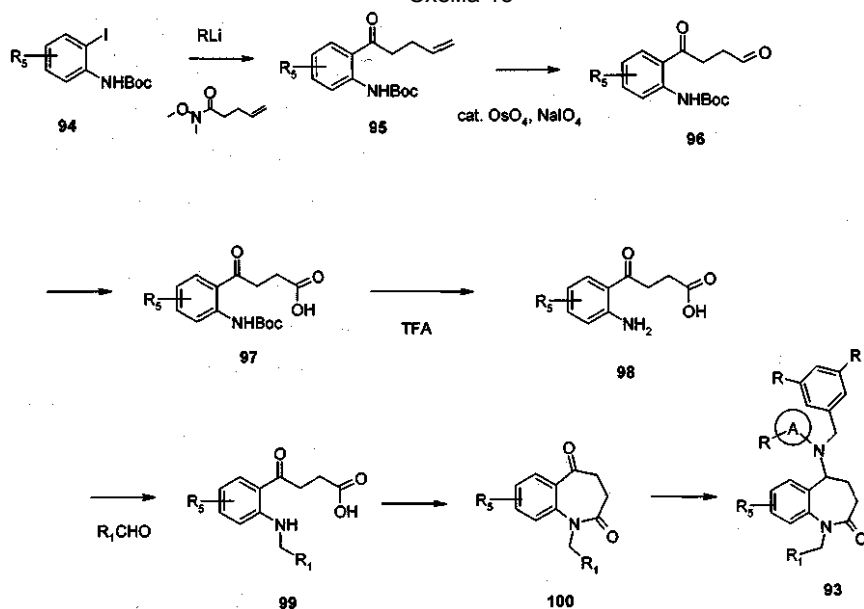
Схема 14



Як показано на Схемі 14, сполуку 89 можна окиснити до сполуки 90 оксидом рутенію у присутності періодату натрію. Сполуку 90 можна перетворити у сполуку 91, як описано, наприклад, у Схемі 9. Відщепленням трет-бутилкарбонільної

групи захисту способами, добре відомими у галузі, можна одержати амід 92. Алкілуванням сполуки 92 відповідним алкілгалогенідом або тозилатом тощо у присутності основи можна одержати сполуку 93.

Схема 15



Як показано на Схемі 15, йодарильну похідну 94 можна перетворити у кетон 95 шляхом проведення реакції обміну літію з подальшим приєднанням вайнреб-аміду. Потім шляхом перетворення сполуки 95 в альдегід 96 та окиснення до відповідної карбонової кислоти можна одержати сполуку 97. Гідролізом групи захисту аміну та відновлюва-

льним амінуванням можна одержати сполуку 99, з якої шляхом циклізації одержують сполуку 100. Нарешті, можна одержати сполуку 93, як описано у Схемі 14.

Випробування

Описані нижче методики та результати випробувань, які демонструють корисність та ефектив-

ність сполук та/або способів за цим винаходом подано лише з ілюстративною метою, і вони не мають обмежувального значення.

Випробування інгібіторів CETP *in vitro*: випробування методом SPA

Випробування *in vitro* зі сцинтиляційним детектуванням (SPA) застосовано для випробування здатності сполук за цим винаходом інгібувати перенесення радіомічених складних ефірів холестерину між HDL та LDL. У цьому випробуванні контролюють інгібування перенесення складних ефірів [³H]холестерину від HDL (продукт фірми Amersham) до біотинізованого LDL (фірми Amersham) під впливом джерела CETP. Джерело CETP для цього випробування можуть продукувати клітини AV-12, модифіковані для експресії людського CETP. Радіоактивно мічений складний ефір холестерину переносять у буфер на основі HEPES-NaCl, після 30-хвилинної інкубації реакцію припиняють, і біотинілований LDL зв'язують із гранулами для SPA, покритими стрептавідином та сцинтилятором (фірми Amersham). Сигнал від радіоактивної речовини вимірюють за допомогою лічильника TopCounter для 96-лункових планшетів (фірми Packard) при повній відкритості вікна. Зниження рівня сигналу від радіоактивно міченого LDL відносно стандарту характеризує здатність випробовуваних сполук до інгібування активності CETP. Сполуки за цим винаходом, яким віддається перевага, при випробуванні за цією методикою виявляють інгібування CETP у концентраціях менше ніж 100мкМ.

За альтернативними варіантами, для опосередкування перенесення радіоміченого складного ефіру холестерину при цьому випробуванні можна застосовувати інші джерела CETP. Наприклад, як вищезгадані джерела CETP можна використовувати ендогенний CETP із людської плазми, CETP мишей, які експресують людський CETP, та ендогенний CETP хом'яків.

Окрім буфера на основі HEPES-NaCl, при цьому випробуванні можна застосовувати інші буфери, наприклад, людську плазму, плазму мишей або Tris-буфер із високим вмістом альбуміну.

Для фахівців у галузі зрозуміло, що для індикації активності CETP у цьому випробуванні можна застосовувати інші джерела радіоактивності.

Крім того, при цьому випробуванні можна застосовувати радіоактивно мічений LDL.

Випробування активності CETP *in vivo*

Для оцінювання активності сполук за винаходом *in vivo* використовують сирійських золотистих хом'яків, які експресують ендогенний CETP. Випробовувані сполуки вводять перорально у вибраних носіях на водній або олійній основі протягом періоду до одного тижня. У різні моменти часу після введення, від 4 год до 48 год, беруть проби крові/плазми. Активність CETP визначають способом, аналогічним описаному для випробування активності CETP *in vitro*, з тією відмінністю, що як джерело CETP застосовують плазму тварин, які одержували випробовувану сполуку.

Для випробування сполук за цим винаходом може бути застосована лінія трансгенних мишей, які експресують людський CETP (одержана від

фірми Taconic, Germantown, NY). Випробовувані сполуки можуть бути введені перорально у вибраних носіях на водній або олійній основі протягом періоду до одного тижня. У різні моменти часу після введення, від 4 год до 48 год, беруть проби крові/плазми. Активність CETP може бути визначена способом, аналогічним описаному для випробування активності CETP *in vitro*, з тією відмінністю, що як джерело CETP застосовують плазму тварин, які одержували випробовувану сполуку.

За альтернативним варіантом, для випробування сполук за цим винаходом застосовують лінію трансгенних мишей, які експресують як людський CETP, так і людський аполіпопротеїн A-1 (одержаних від фірми Taconic, Germantown, NY). Випробовувані сполуки можуть бути введені перорально у вибраних носіях на водній або олійній основі протягом періоду до одного тижня. У різні моменти часу після введення, від 4 год до 48 год, беруть проби крові/плазми. Активність CETP може бути визначена способом, аналогічним описаному для випробування активності CETP *in vitro*, з тією відмінністю, що як джерело CETP застосовують плазму тварин, які одержували випробовувану сполуку.

Визначення ліпідів у плазмі *in vivo*

Активність сполук за цим винаходом *in vivo* можна визначити, порівнюючи ступінь підвищення HDL-холестерину відносно контролю під впливом певної кількості сполуки в організмах тварин, що експресують CETP. Для випробування сполук за цим винаходом може бути застосована лінія трансгенних мишей, які експресують як людський CETP, так і людський аполіпопротеїн A-1 (одержаних від фірми Taconic, Germantown, NY). Випробовувані сполуки вводять у організм тварини тільки перорально у вибраних носіях на водній або олійній основі. У різні моменти часу після введення, від 4 год до 24 год, беруть проби крові. Крові дають згорнутися, і виділяють плазму зі згорнутої крові шляхом центрифугування. Рівень HDL-холестерину у плазмі може бути визначений за відомими методиками із застосуванням набору реагентів HDL-C plus (продукт фірми Roche/Hitachi, Indianapolis, IN) та аналізатора для клінічної біохімії (фірми Roche/Hitachi, Indianapolis, IN). Додаткові ліпіди у плазмі можна визначити ферментаційними методами. Ліпіди у фракціях VLDL, LDL та HDL аналізують ферментаційними методами після осадження ексклюзивною хроматографією. Приклад підвищення рівня HDL-холестерину через 8 год після введення показано в таблиці 1.

Таблиця 1

Підвищення рівня HDL-холестерину через 8 год

Сполука з Прикладу номер	Одинарна пероральна доза, мг/кг	Відсоток підвищення HDL-холестерину
3	30	71
16	30	82
17	30	73
18	30	105

20	30	72
25	30	142
27	30	128
30	30	54
31	30	114
32	30	128
33	30	354
50	30	127
73	30	374
77	30	229
89	30	186
94	30	154
129	30	92
139	30	130
141	30	74
142	30	90
148	30	224
151	30	165
153	30	165
154	30	99
165	30	177
166	30	102
170	30	95
175	30	100
178	30	128
185	30	155
187	30	124
191	30	91
192	30	102
196	30	126
200	30	153
201	30	147
202	30	206

Ефективність сполук за цим винаходом *in vivo* можна визначити також із застосуванням сирийських золотистих хом'яків. Сполуки можна випробувати на хом'яках, у яких викликана гіперхолестеринемія шляхом годування кормом із високим вмістом жирів та холестерину протягом щонайменше 2 тижнів або на негіперхолестеринемічних хом'яках після годування нормальним кормом протягом 2 тижнів. Випробовувані сполуки вводять перорально у вибраних носіях на водній або олійній основі протягом періоду до одного тижня. Одержують плазму тварин та аналізують ліпіди ферментаційними методами. Ліпіди у фракціях VLDL, LDL та HDL можна аналізувати відомими ферментаційними методами після осадження ексклюзивною хроматографією.

За альтернативним варіантом, для випробування сполук за цим винаходом можна застосовувати лінію трансгенних мишей, які експресують людський CETP (одержаних від фірми Taconic, Germantown, NY). У мишей лінії hCETP можна викликати гіперхолестеринемію шляхом годування кормом із високим вмістом жирів, наприклад, TD 88051, як описано Нісіна та ін. (Nishina et al., J. Lipid Res., 31, 859-869 (1990)) протягом щонайменше двох тижнів перед початком дослідження. Випробовувані сполуки можна вводити в організм тварини перорально у вибраних носіях на водній або олійній основі протягом періоду до одного ти-

жня. Плазма може бути одержана від тварин. Ліпіди з плазми можна аналізувати ферментаційними методами. Ліпіди у фракціях VLDL, LDL та HDL аналізують ферментаційними методами після осадження або ексклюзивної хроматографії.

Спосіб лікування

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "ефективна кількість" означає кількість сполуки за цим винаходом, тобто сполуки формули I, здатну забезпечити полегшення симптомів різних патологічних станів, описаних у цьому документі. Конкретна доза застосовуваної сполуки за цим винаходом визначається конкретними обставинами даного випадку захворювання, в тому числі, наприклад, (але без обмеження) шляхом введення, станом пацієнта та патологічним станом, що підлягає лікуванню. Типова добова доза відповідає нетоксичному рівню дозування сполуки за цим винаходом в межах від приблизно 0,01мг/добу до приблизно 1000мг/добу. Добові дози, яким віддається перевага, як правило, лежать у межах від приблизно 1мг/добу до приблизно 250мг/добу.

Сполуки за цим винаходом можна вводити в організм різноманітними шляхами, в тому числі пероральним, ректальним, черезшкірним, підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим та назальним. Ці сполуки перед застосуванням переважно вводять до складу лікарських форм, вибір яких визначає лікар-куратор. Таким чином, ще одним аспектом цього винаходу є фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату, проліків, енантімеру або його проліків та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач. Загальний вміст активних інгредієнтів у таких композиціях становить від 0,1% (мас.) до 99,9% (мас.) від маси композиції.

Вислів "фармацевтично прийнятний" означає, що згадані носії, розріджувач, наповнювач та сіль мають бути сумісними з іншими компонентами композиції та нешкідливими для пацієнта.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна виготовляти способами, відомими у галузі, із застосуванням добре відомих та легкодоступних інгредієнтів. Наприклад, сполуки формули I можна змішувати зі звичайними наповнювачами, розріджувачами або носіями і випускати у формі таблеток, капсул, суспензій, порошків тощо. Прикладами наповнювачів, розріджувачів та носіїв, придатних для таких композицій, є такі речовини: наповнювачі, наприклад, крохмаль, цукор, маніт та кремнійвмісні сполуки; в'язучі агенти, наприклад, карбоксиметилцелюлоза та інші похідні целюлози, альгінати, желатин та полівінілпіролідон; змочувачі, наприклад, гліцерин; розпушувальні речовини, наприклад, карбонат кальцію та бікарбонат натрію; уповільнювачі розчинення, наприклад, парафін; прискорювачі поглинання, наприклад, четвертинні амонієві сполуки; поверхнево-активні речовини, наприклад, цетиловий спирт, моностеарат гліцерину; адсорбційно-здатні носії, наприклад, каолін та бентоніт; та змащувальні агенти, наприклад, тальк, стеарати кальцію та магнію та тверді поліетиленгліколи.

Згадані сполуки можна також вводити до складу еліксирів або розчинів, зручних для перорального вживання, або розчинів, придатних для парентерального введення, наприклад, внутрішньом'язовим, підшкірним або внутрішньовенним шляхами. Крім того, ці сполуки придатні для випуску у вигляді лікарських форм із модифікованим вивільненням активної речовини тощо. Такі лікарські форми можна виготовляти з розрахунком на вивільнення активного інгредієнта тільки або переважно у певних фізіологічних ділянках організму, можливо, протягом певного періоду часу. Відповідні покриття, оболонки та захисні матриці можна виготовляти, наприклад, із полімерних речовин або восків.

Сполуки формули I, як правило, вживаються у вигляді зручних лікарських форм, які визначає лікар-куратор. Подані нижче приклади лікарських форм є лише ілюстративними і не призначені для обмеження обсягу винаходу.

Лікарські форми

Лікарські форми, які містять сполуки за цим винаходом, можна виготовляти, використовуючи один або кілька прикладів, методик, процедур або співвідношень у сумішах, вказаних нижче. В описаних нижче лікарських формах термін "активний інгредієнт" означає сполуку формули I, її сіль, сольват, рацемат, енантіомер, діастереомер або суміш діастереомерів, або проліки такої сполуки, або комбінацію сполуки формули I та інших ефективних агентів для лікування або попередження дисліпідемії, атеросклерозу або інших супутніх патологічних станів та симптомів.

Лікарська форма 1: желатинові капсули

Тверді желатинові капсули виготовляють із застосуванням таких інгредієнтів:

Інгредієнт	Кількість (мг/капсулу)
Активний інгредієнт	0,1-1000
Крохмаль фармакопейний	0-650
Крохмаль, сипкий	0-650
Силіконова рідина, в'язкість 350 сСт	0-15

Вищезазначену рецептуру можна змінювати згідно з передбачуваними прийнятними варіаціями.

Лікарська форма 2: таблетки

Лікарську форму у вигляді таблеток, кожна з яких містить 2,5-1000мг активного інгредієнта, можна виготовити із застосуванням таких інгредієнтів:

Інгредієнт	Кількість (мг/таблетку)
Активний інгредієнт	2,5-1000
Целюлоза мікрокристалічна	200-650
Діоксид кремнію аерозольний	10-650
Стеаринова кислота	5-15

Компоненти змішують та пресують у таблетки.

Лікарська форма 3: таблетки

За альтернативним варіантом, таблетки, кожна з яких містить 25-1000мг активного інгредієнта, можна виготовити, як вказано нижче:

Інгредієнт	Кількість (мг/таблетку)
Активний інгредієнт	2-1000
Крохмаль	45
Целюлоза мікрокристалічна	35
Полівінілпіролідон (у вигляді 10% водного розчину)	4
Натрієва карбоксиметилцелюлоза	4,5
Стеарат магнію	0,5
Тальк	1

Активний інгредієнт, крохмаль та целюлозу пропускають через сито 45меш за стандартом США (розмір отворів 0,35мм) і ретельно змішують. З одержаним порошком змішують розчин полівінілпіролідону. Змішані порошки пропускають через сито 14меш (розмір отворів 1,4мм) та формують у гранули. Одержані таким чином гранули висушують при 50-60°C і пропускають через сито 18меш (розмір отворів 1,0мм). Потім додають до гранул натрієву карбоксиметилцелюлозу, стеарат магнію та тальк, попередньо пропущені через сито 60меш (розмір отворів 0,25мм), і після змішування пресують на таблетувальному пресі у таблетки.

Лікарська форма 4: суспензії

Суспензії зі вмістом лікарської речовини 0,1-1000мг у дозі 5мл можна виготовити, як вказано нижче:

Інгредієнт	Кількість (на 5мл)
Активний інгредієнт	0,1-1000мг
Натрієва карбоксиметилцелюлоза	50мг
Сироп	1,25мг
Розчин бензойної кислоти	0,10мл
Смакоароматична домішка	за потребою
Барвник	за потребою
Вода очищена	5мл

Лікарську речовину пропускають через сито 45меш за стандартом США (розмір отворів 0,35мм) і змішують із натрієвою карбоксиметилцелюлозою та сиропом до одержання однорідної пасти. Розчин бензойної кислоти, смакоароматичну домішку та барвник розводять у частині води і додають до пасти при перемішуванні. Потім додають очищену воду у достатній кількості для досягнення необхідного об'єму суспензії (або концентрації).

Лікарська форма 5: аерозоль

Аерозольний розчин можна виготовити, як вказано нижче:

Інгредієнт	Кількість (% мас.)
Активний інгредієнт	0,25
Етанол	25,75
Пропелент 22 (хлордифторметан)	70,00

Активний інгредієнт змішують з етанолом, і одержану суміш додають до частини пропеленту 22, охолоджують до приблизно 30°C і переносять у фасувальний пристрій. Необхідну кількість суміші переносять у контейнер із нержавіючої сталі і розводять у залишку пропеленту. Потім на контейнері встановлюють клапанний вузол.

Лікарська форма 6: розчин для внутрішньовенних ін'єкцій

Розчин, придатний для внутрішньовенного введення, можна виготовити, як вказано нижче:

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт	50мг
Ізотонічний сольовий розчин	1,000мл

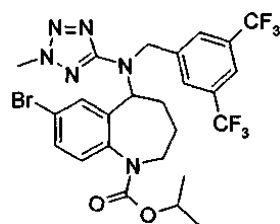
Розчин вищезазначених інгредієнтів можна вводити пацієнту внутрішньовенно зі швидкістю приблизно 1мл/хв або призначеною лікарем-куратором.

Приклади

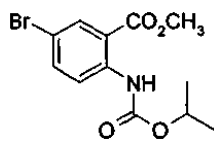
Сполуки за цим винаходом можна одержати за одним або кількома Прикладами та методиками, описаними нижче, або по аналогії з ними.

Приклад 1

Синтез (+/-)-ізопропіл 5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-бром-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату



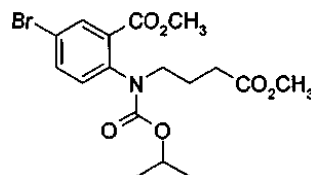
Стадія 1. Одержання метил-5-бром-2-ізопропоксикарбоніламінобензоату



Додають краплями ізопропілхлорформіат (36,9мл, 36,9ммоль, 1,0М розчин у толуолі) до розчину метил-2-аміно-5-бромбензоату (5,0г, 24,6ммоль) та піридину (80,0мл, 36,9ммоль) у ди-хлорметані (80мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом 1,5год. Виливають реакційну суміш у воду (100мл), та розділяють шари. Екстрагують водний шар дихлорметаном (2×40мл), об'єднують органічні екстракти, та промивають 2-н. розчином хлористоводневої кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію та розсоллом (по 80мл кожного). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (6,68г, 86%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,31 (d, J=6,3Гц, 6H), 3,92

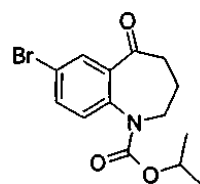
(s, 3H), 5,03 (септет, J=6,3Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,9Гц, 8,5 Гц, 1H), 8,11 (d, J=1,9Гц, 1H), 8,40 (d, J=8,5Гц, 1H), 10,31 (br s, 1H). ESI MS m/z 316 [C₁₂H₁₄BrNO₄+H]⁺.

Стадія 2. Одержання метил-5-бром-2-[ізопропоксикарбоніл-(3-метоксикарбонілпропіл)аміно]бензоату



Нагрівають суспензію метил-5-бром-2-ізопропоксикарбоніл-амінобензоату (10,0г, 31,6ммоль), метил-4-бромбутирату (22,9г, 126ммоль) та карбонату цезію (41,6г, 126ммоль) у N,N-диметилформаміді (150мл) у атмосфері азоту при 80°C протягом 24год. Охолоджують суміш до кімнатної температури та виливають у воду (200мл). Екстрагують етилацетатом (3×100мл), та промивають одержані органічні екстракти водою (3×100мл) та розсоллом (100мл). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник під зниженим тиском. Піддають залишок хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (60:40), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (11,8г, 89%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 1,05-1,07 (m, 4H), 1,30-1,32 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 2H), 2,38-2,44 (m, 2H), 3,46-3,60 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,68-3,79 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,85-5,01 (m, 1H), 7,12 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,62 (dd, J=1,7, 8,4Гц, 1H), 8,07 (brs, 1H); ESI MS m/z 416 [C₁₇H₂₂BrNO₆+H]⁺.

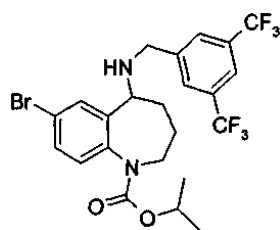
Стадія 3. Одержання (+/-)-ізопропіл-7-бром-5-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату



Додають розчин метил-5-бром-2-[метоксикарбонілпропіл)аміно]бензоату (11,7г, 28,1ммоль) у толуолі (100мл) до суспензії трет-бутилату калію (6,31г, 56,2ммоль) у толуолі (100мл) при 70°C у атмосфері азоту протягом 30хв. Через 15хв охолоджують суміш до кімнатної температури, та виливають одержану суспензію у льодяну воду (500мл). Доводять рН розчину до 3, додаючи 2-н. розчин хлористоводневої кислоти (25мл), та розділяють шари. Екстрагують водний шар етилацетатом (3×200мл), та об'єднують органічні екстракти. Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник під зниженим тиском, одержуючи (+/-)-1-ізопропіл-4-метил-7-бром-5-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1,4-дикарбоксилат у ви-

гляді оранжевого масла (10,5г, 98% неочищеного). Розчиняють (+/-)-1-ізопропіл-4-метил-7-бром-5-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1,4-дикарбоксилат (10,5г, 27,3ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (100мл), додають воду (10мл), а потім концентровану хлористоводневу кислоту (35мл), та нагрівають одержаний розчин зі зворотним холодильником протягом 1год. Охолоджують суміш до кімнатної температури та виливають у льодяну воду (500мл). Доводять рН суміші до 8, додаючи розчин гідроксиду калію (85г) у воді (200мл), екстрагують суміш етилацетатом (3×150мл), та об'єднують органічні екстракти. Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник під зниженим тиском. Розчиняють одержаний неочищений матеріал (12,0г) у дихлорметані (30мл) та охолоджують до 0°C. До розчину додають піридин (2,0мл, 25,5ммоль), а потім краплями додають 1,0М розчин ізопропілхлорформіату у толуолі (19,1мл, 19,1ммоль) та перемішують протягом 1,5год. Виливають реакційну суміш у воду (100мл), та розділяють шари. Екстрагують водний шар дихлорметаном (2×40мл), об'єднують органічні екстракти та промивають 2-н. розчином хлористоводневої кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію та розсоллом (80мл кожного). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник під зниженим тиском. Піддають залишок хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (60:40), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (3,5г, вихід 40% по трьох стадіях). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,30 (d, J=6,2Гц, 6H), 2,09-2,21 (m, 2H), 2,75-2,79 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 2H), 5,05 (септет, J=6,2Гц, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,61 (dd, J=1,9 Гц, 8,5Гц, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,98 (d, J=8,5Гц, 1H); ESI MS m/z 326 [$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3 + \text{H}$] $^+$.

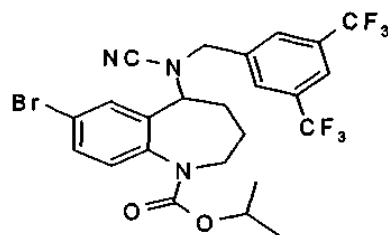
Стадія 4. Одержання (+/-)-ізопропіл-5-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-7-бром-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату



Додають 3,5-біс(трифторметил)бензиламін (3,23г, 13,31ммоль), а потім ізопропілат титану (3,69мл, 12,35ммоль) до розчину ізопропіл-7-бром-5-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату (3,10г, 9,50ммоль) у безводному тетрагідрофурані (30мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту, та перемішують одержаний розчин протягом 16год. Розводять розчин метанолом (30мл), та повільно додають боргідрид натрію (0,539г, 14,25ммоль) протягом 15хв, після чого перемішують при кімнатній температурі протягом 3,5год. Гасять реакцію додаванням 2-н. розчину NaOH (50мл) та води (50мл) та перемішують протягом 30хв. Фільтрують суміш, та промивають

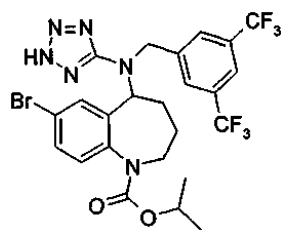
одержані тверді речовини сумішшю етилацетат/етанол (4:1, 3×100мл). Відділяють фільтрат, та промивають одержаний органічний шар 2-н. розчином NaOH, 2-н. розчином хлористоводневої кислоти та розсоллом (50мл кожного). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді оранжевого масла (5,08г, 96%), достатньо чистою для використання на подальших стадіях синтезу без додаткового очищення.

Стадія 5. Одержання (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)ціанаміно]-7-бром-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату



Додають розчин 1-ціанімідазолу у N,N-диметилацетаміді до розчину ізопропіл-5-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-7-бром-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату в N,N-диметилацетаміді при кімнатній температурі у атмосфері азоту, та нагрівають суміш до 100°C. Виливають охолоджену суміш у воду та екстрагують дихлорметаном. Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Піддають залишок хроматографії на силікагелі, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

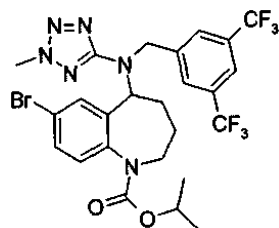
Стадія 6. Одержання (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-бром-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату



Додають краплями розчин (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-ціанаміно]-7-бром-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату у безводному N,N-диметилформаміді до суспензії азиду натрію та хлориду амонію у безводному N,N-диметилформаміді при перемішуванні, та нагрівають одержану жовту суміш при 110°C у атмосфері азоту. Розводять охолоджену суміш водою та 2-н. розчином NaOH та промивають діетиловим ефіром. Підкислюють 5-н. розчином HCl, збирають осад та промивають водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія 7. Одержання (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-

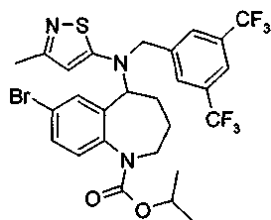
іл)аміно]-7-бром-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату



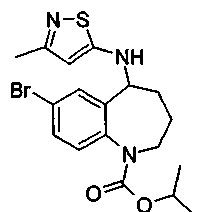
Додають три-і-бутилфосфін до розчину (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)аміно]-7-бром-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату, метанолу та 1,1'-(азокарбоніл)дігіперидину (ADDP) у толуолі при 0°C у атмосфері азоту та нагрівають до кімнатної температури. Розводять суміш етилацетатом, промивають 2-н. розчином HCl та розсолем та сушать над сульфатом натрію. Видаляють розчинники під зниженим тиском, та очищають залишок флеш-хроматографією на колонці із силікагелем, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 2

Синтез (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-метил-ізотіазол-5-іл)аміно]-7-бром-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату



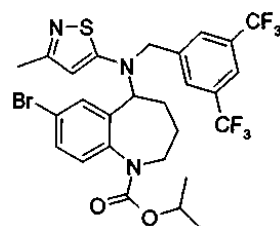
Стадія 1. Одержання (+/-)-ізопропіл-7-бром-5-(3-метилізотіазол-5-іламіно)-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату



Додають ізопропілат титану до розчину гідроклориду 5-аміно-3-метилізотіазолу та ізопропіл-7-бром-5-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату при перемішуванні (Приклад 1, Стадія 3) у безводному тетрагідрофурані при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Після перемішування протягом достатнього часу розводять розчин метанолом, повільно додають боргидрид натрію, та перемішують при кімнатній температурі. Після перемішування протягом достатнього часу розводять реакційну суміш додатково кількістю 2-н. розчину NaOH та води та перемішують протягом 30хв. Видаляють тверду речовину вакуумним фільтруванням, та промивають одержану тверду

речовину сумішшю етилацетат/етанол (4:1). Відділяють фільтрат, та промивають одержаний органічний шар 2-н. розчином NaOH, 2-н. розчином хлористоводневої кислоти та розсолем. Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, та видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

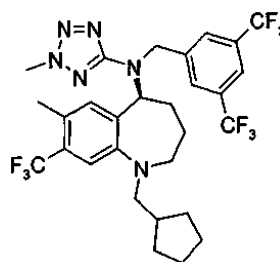
Стадія 2. Одержання (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-метилізотіазол-5-іл)аміно]-7-бром-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату



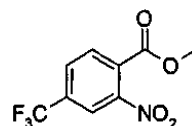
Додають гідрид натрію до розчину ізопропіл-7-бром-5-(3-метилізотіазол-5-іламіно)-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату у безводному тетрагідрофурані при перемішуванні при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Після перемішування протягом достатнього часу обробляють суміш 3,5-біс-(трифторметил)бензилбромідом та продовжують перемішування протягом прийнятнього часу. Розводять суміш етилацетатом, промивають водою та розсолем та сушать над сульфатом натрію. Видаляють розчинники під зниженим тиском, та очищають залишок флеш-хроматографією на колонці із силікагелем, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 3

Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміну



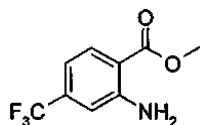
Стадія 1. Одержання метил-2-нітро-4-трифторметилбензоату



Додають краплями концентровану сірчану кислоту (120мл) до розчину 2-нітро-4-трифторметилбензойної кислоти (200г, 850ммоль) у метанолі (2л) при кімнатній температурі у атмосфері азоту, та нагрівають суміш зі зворотним хо-

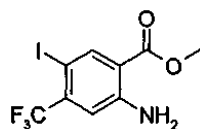
лодильником протягом 48 год. Охолоджують розчин до кімнатної температури, та видаляють більшу частину розчинника випарюванням при 45°C під зниженим тиском. Виливають одержаний мутний залишок у суміш лід/вода (2л) та екстрагують етилацетатом (2×1л). Промивають об'єднані органічні екстракти розсолем (1л), сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (212,2г, >99%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,95 (d, J=1,13Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

Стадія 2. Одержання метил-2-аміно-4-трифторметилбензоату



Додають розчин метил-2-нітро-4-трифторметилбензоату (106г, 425ммоль) у етилацетаті (2,2л) до суспензії 10% паладію на вугіллі (11,0г) у етилацетаті (200мл), та перемішують одержану суспензію при кімнатній температурі у атмосфері водню під тиском 60фунтів на кв. дюйм (0,41МПа) протягом 3год. Фільтрують одержану суспензію через шар целіту (Celite®), та промивають цей шар додатковою кількістю етилацетату. Видаляють розчинники під зниженим тиском, та очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю ізогексан/етилацетат (9:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної твердої речовини (84г, 95%). ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,93 (d, J=8,48Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,86 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

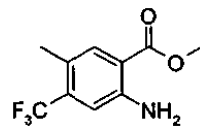
Стадія 3. Одержання метил-2-аміно-5-йод-4-трифторметилбензоату



Додають розчин метил-2-аміно-4-трифторметилбензоату (178г, 812ммоль) у етанолі (3,3л) до суспензії йоду (206,1г, 812ммоль) та сульфату срібла (II) (253г, 812ммоль) у етанолі (5л) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом 2год. Фільтрують одержану суспензію через шар целіту, промивають цей шар додатковою кількістю етанолу (2л), та видаляють розчинник з об'єднаних фільтратів під зниженим тиском при 40°C. Розчиняють залишок у етилацетаті (7,5л) та промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (3×1,5л), водою (3×1,5л) та розсолем (2л). Сушать органічну фазу над безводним сульфатом магнію, фільтрують, та видаляють розчинник під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-коричневої кристалічної твердої речовини (276,0г,

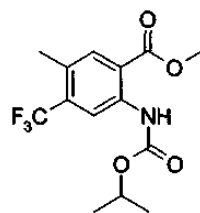
99%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 8,39 (1H, s), 6,99 (1H, s), 5,93 (2H, s), 3,90 (3H, s).

Стадія 4. Одержання метил-2-аміно-5-метил-4-трифторметилбензоату



Додають фторид цезію (184,3г, 1,21ммоль), метилборну кислоту (63,7г, 1,05ммоль, 3молярних екв.) та хлорид біс-(дифенілфосфінофероцен)-паладію(II) (27,83г, 35,1ммоль) до розчину метил-2-аміно-5-йод-4-трифторметилбензоату (121г, 351ммоль) у безводному 1,4-діоксані (2,5л) при кімнатній температурі у атмосфері азоту, та нагрівають суміш при 80°C протягом 3год. Залишають суміш для охолодження до кімнатної температури, після чого розподіляють між етилацетатом (2,5л) та водою (2,5л) та фільтрують через шар целіту для видалення тонкодисперсної чорної твердої речовини. Екстрагують водну фазу етилацетатом (2×100мл), та промивають об'єднані органічні екстракти розсолем (1л). Сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують, та видаляють розчинник під зниженим тиском при 45°C, одержуючи червоне масло. Очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю ізогексан/етилацетат (9:1), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої кристалічної твердої речовини (75,25г, 92%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,73 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

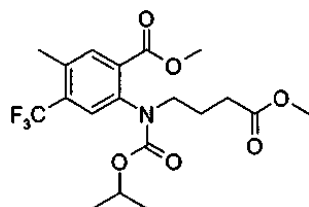
Стадія 5. Одержання метил-2-(N-ізопропоксикарбоніл)аміно-5-метил-4-трифторметилбензоату



Додають краплями ізопропілхлорформіат (900мл, 900ммоль, 1М розчин у толуолі) до розчину метил-2-аміно-5-метил-4-трифторметилбензоату (200г, 858ммоль) та піридину (170мл, 2,14ммоль) у безводному дихлорметані (2л) при 0-5°C у атмосфері азоту, підтримуючи на протязі додавання внутрішню температуру реакційної суміші нижче 5°C. Залишають розчин/суспензію для нагрівання до кімнатної температури та перемішують протягом 2год. Додають 1М розчин HCl (2л), та перемішують суміш протягом 10хв. Збирають органічну фазу та промивають розсолем (1л), сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують, та видаляють розчинник під зниженим тиском при 45°C, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини (283г, >99%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 10,25 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,97-5,09 (m,

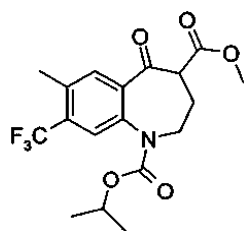
1H), 3,95 (s, 3H), 2,43 (d, J=1,32Гц, 3H), 1,27-1,35 (m, 6H).

Стадія 6. Одержання метил-2-(N-ізопропоксикарбоніл-N-(3-метокси-карбонілпропіл))аміно-5-метил-4-трифторметилбензоату



Додають карбонат цезію (504г, 1,55моль, 2,5моль екв.) та метил-4-бромбутират (100мл, 800ммоль) до розчину метил-2-(N-ізопропоксикарбоніл)аміно-5-метил-4-трифторметилбензоату (204г, 618ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (2,4л) при кімнатній температурі у атмосфері азоту, та нагрівають одержану суспензію при 55°C протягом 2,5год. Виливають охолоджену суміш у суміш лід/вода (7,5л) та перемішують протягом 1год. Фільтрують одержану суспензію, промивають осад на фільтрі водою (3×1л) та відсмоктують воду досуха. Сушать при 40°C у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді кремової твердої речовини (261,3г, 96%). ¹H ЯМР (300МГц, диметилсульфоксид-d₆) при 80°C δ 7,84 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,76-3,84 (m, 3H), 3,52-3,65 (m, 5H), 2,33 (t, J=7,25Гц, 2H), 1,72-1,83 (m, 2H), 1,09 (d, J=4,71Гц, 6H).

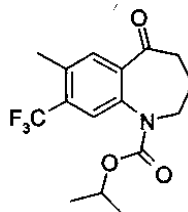
Стадія 7. Одержання (+/-)-1-ізопропіл 4-метил-7-метил-5-оксо-8-ірифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1,4-дикарбоксилату



Додають розчин метил-2-(N-ізопропоксикарбоніл-N-(3-метокси-карбонілпропіл))аміно-5-метил-4-трифторметилбензоату (130г, 310ммоль) у тетрагідрофурані (3,7л) до розчину трет-бутилату калію (618мл, 618ммоль, 1М розчин у тетрагідрофурані) у тетрагідрофурані (3,7л) при кімнатній температурі у атмосфері азоту протягом 2год. Перемішують протягом 1год та підкислюють суміш до нейтрального pH, додаючи 1М розчин HCl (600мл). Екстрагують дихлорметаном (2×4л), та промивають об'єднані органічні екстракти розсоллом (3×1л). Сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю ізогексан/етилацетат (9:1), і одержують вказану в заго-

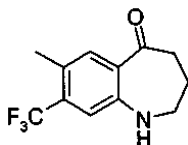
ловку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (99,7г, 83%). LC MS m/z 410 (M+Na)⁺.

Стадія 8. Одержання ізопропіл-7-метил-5-оксо-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату



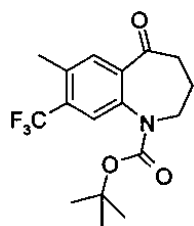
Додають 5М розчин HCl (2,115л) до розчину (+/-)-1-ізопропіл-4-метил-7-метил-5-оксо-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1,4-дикарбоксилату (197,2г, 509ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (500мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту, та нагрівають одержану суміш при перемішуванні при 87-88°C протягом 24год. Залишають суміш для охолодження до кімнатної температури при перемішуванні, та фільтрують одержану суспензію. Промивають зібрані тверді речовини водою та відсмоктують воду досуха. Сушать у вакуумі при 45°C, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді кремової твердої речовини (145,4г, 87%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,74 (s, 2H), 5,03-5,09 (m, 1H), 3,79 (t, J=6,24Гц, 2H), 2,77 (t, J=6,72Гц, 2H), 2,49 (d, J=1,47Гц, 3H), 2,10-2,20 (m, J=6,72Гц, 6,72Гц, 6,72Гц, 6,72Гц, 2H), 1,27 (d, J=3,91Гц, 6H).

Стадія 9. Одержання 7-метил-8-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідро-бензо[b]азепін-5-ону



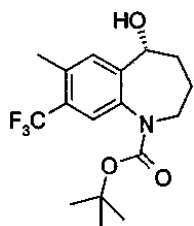
Нагрівають знегажену суміш ізопропіл-7-метил-5-оксо-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату (6,68г, 20,28ммоль) та хлориду натрію (37,5г) у воді (7мл) та диметилсульфоксиді (180мл) зі зворотним холодильником у атмосфері азоту протягом 5год. Розводять охолоджену суміш водою (500мл) та екстрагують етилацетатом (2×300мл). Промивають об'єднані органічні екстракти розсоллом (200мл), сушать над безводним сульфатом натрію та фільтрують. Видаляють розчинники під зниженим тиском, та очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (1:4), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (3,94г, 80%). ESI MS m/z 242 (M-H)⁻.

Стадія 10. Одержання трет-бутил-7-метил-5-оксо-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату



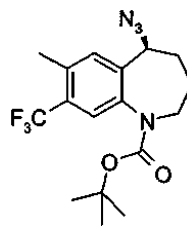
Додають ди-трет-бутилдикарбонат (6,67г, 30,58ммоль), діізопропілетиламін (5,32мл, 30,58ммоль) та 4-DMAP (374мг, 3,1ммоль) до розчину 7-метил-8-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідробензо[b]азепін-5-ону (2,48г, 10,19ммоль) у дихлорметані (50мл) у атмосфері азоту при 0°C, та нагрівають суміш до кімнатної температури. Перемішують суміш протягом 24год та розводять дихлорметаном (50мл). Промивають суміш 2-н. розчином HCl (2×20мл) та розсолем (20мл), сушать над безводним сульфатом натрію та фільтрують. Видаляють розчинник під зниженим тиском, та очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (1:3), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2,20г, 63%). ESI MS m/z (243 (M-Boc)⁻).

Стадія 11. Одержання (R)-трет-бутил 5-гідрокси-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату



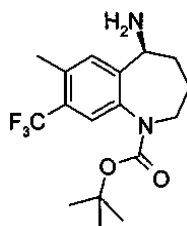
Додають краплями розчин комплексу боран-диметилсульфід (3,8мл, 7,58ммоль, 2М розчин у тетрагідрофурані) до розчину (S)-2-метил-CBS-оксазаборолідину (9,5мл, 9,48ммоль, 1М розчин у толуолі) у дихлорметані (20мл) при -30°C у атмосфері азоту. Перемішують суміш протягом 30хв, додають краплями розчин трет-бутил-7-метил-5-оксо-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату (2,17г, 6,32ммоль) у дихлорметані (20 мл), та повільно нагрівають суміш до 0°C. Виливають суміш у метанол (200мл) при -20°C та повільно нагрівають її при перемішуванні до кімнатної температури протягом 1год. Видаляють розчинники під зниженим тиском, та очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (1:2), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (1,65г, 76%). APCI MS m/z 345 (M+H)⁺.

Стадія 12. Одержання (S)-трет-бутил-5-азидо-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату



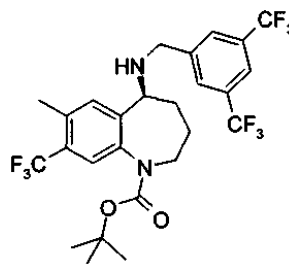
Нагрівають суміш (R)-трет-бутил-5-гідрокси-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату (1,60г, 4,65ммоль), дифенілфосфорилазиду (DPPA, 1,4мл, 6,50ммоль) та DBU (1,0мл, 6,50ммоль) у толуолі (20мл) при 65°C у атмосфері азоту протягом 12год. Додають силікагель до охолодженої суміші, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок хроматографією на колонці, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (1:2), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (1,45г, 85%). APCI MS m/z 356 (M-N₂)⁻.

Стадія 13. Одержання (S)-трет-бутил-5-аміно-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату



Збовтують суміш (S)-трет-бутил-5-азидо-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату (1,44г, 3,89ммоль) та 5% паладію на вугіллі (0,15г, 50% вологості) у метанолі (50мл) у реакторі Парра, заповненому воднем під тиском 20фунтів на кв. дюйм (0,138МПа), при кімнатній температурі протягом 12год. Фільтрують суміш через целіт, та видаляють розчинник під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (1,30г, >99%), яку використовують на наступній стадії без додаткового очищення. APCI MS m/z 344 (M+H)⁺.

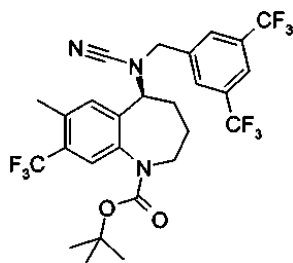
Стадія 14. Одержання (S)-трет-бутил-5-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату



Додають 3,5-біс-трифторметил-бензальдегід (909мг, 3,75ммоль) до розчину (S)-трет-бутил-5-

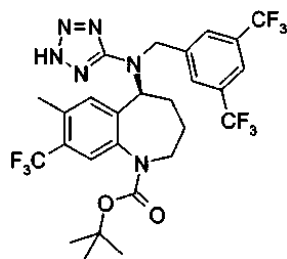
аміно-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[*b*]азепін-1-карбоксилату (1,29г, 3,75ммоль) у метанолі (20мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом 2год. Додають боргідрід натрію (283мг, 7,5ммоль), та перемішують суміш протягом 2год. Видаляють розчинники під зниженим тиском, та розводять залишок дихлорметаном (50мл) та води (50мл). Відділяють органічний шар, та екстрагують водний шар дихлорметаном (3×30мл). Промивають об'єднані органічні екстракти водою (20мл) і розсолем (20мл) та сушать над безводним сульфатом натрію. Фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді бурштинового масла (2,09г, 98%), яке використовують на наступній стадії без очищення. APCI MS *m/z* 570 (M+H)⁺.

Стадія 15. Одержання (S)-трет-бутил-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)ціанаміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату



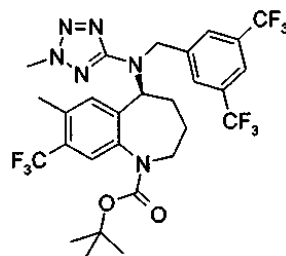
Додають бромціан (1,21мл, 6,04ммоль, 5М розчин у ацетонітрилі) до розчину (S)-трет-бутил-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату (2,30г, 4,03ммоль) та діізопропілетиламіну (1,05мл, 6,04ммоль) у тетрагідрофурані (50мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту, та нагрівають суміш при 50°C протягом 12год. Додають до охолодженої суміші силікагель, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (2:3), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (2,10г, >99%), яке використовують на наступній стадії без додаткового очищення: APCI MS *m/z* 496 (M+H-Boc)⁺.

Стадія 16. Одержання (S)-трет-бутил-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату



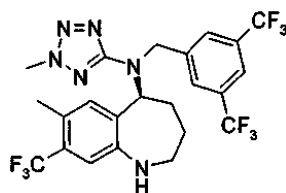
Нагрівають суміш (S)-трет-бутил-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)ціанаміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату (2,0г, 3,36ммоль), гідрохлориду триетиламіну (694мг, 5,04ммоль) та азиду натрію (328мг, 5,04ммоль) у безводному толуолі (20мл) зі зворотним холодильником у атмосфері азоту протягом 12год. Розводять охолоджену суміш етилацетатом (100мл), промивають 2-н. розчином HCl (2×50мл), водою (50мл) і розсолем (50мл) та сушать над безводним сульфатом натрію. Фільтрують, та видаляють розчинник під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої піни (2,12г, >99%), яку використовують на наступній стадії без очищення. ESI MS *m/z* 637 (M-H)⁻.

Стадія 17. Одержання (S)-трет-бутил-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату



Додають діізопропілазодикарбоксилат (0,56мл, 3,94ммоль) до розчину (S)-трет-бутил-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату (2,10г, 3,29ммоль) та трифенілфосфіну (1,03г, 3,94ммоль) у метанолі (0,20мл, 4,94ммоль) та толуолі (30мл) при 0°C у атмосфері азоту. Нагрівають суміш до кімнатної температури та перемішують протягом 12год. Додають силікагель, видаляють розчинники під зниженим тиском, та очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (1:3), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (2,04г, 95%). APCI MS *m/z* 653 (M+H)⁺.

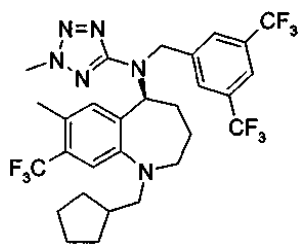
Стадія 18. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*]азепін-5-іл)аміну



Додають трифтороцтову кислоту (10мл) до розчину (S)-трет-бутил-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату (2,04г, 3,13ммоль) у дихлорметані

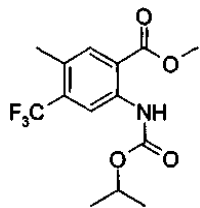
(50мл) при 0°C у атмосфері азоту. Нагрівають суміш до кімнатної температури, перемішують протягом 8 год, та виливають її у насичений водний розчин бікарбонату натрію (200мл). Екстрагують суміш дихлорметаном (200мл), промивають об'єднані органічні екстракти розсолом (50мл), сушать над безводним сульфатом натрію та фільтрують. Видаляють розчинник під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (1,73г, >99%), яке використовують на наступній стадії без очищення. APCI MS m/z 553 (M+H)⁺.

Стадія 19. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміну

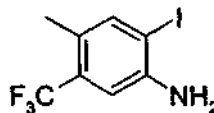


Додають циклопентанкарбоксальдегід (462мг, 4,71ммоль) до розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)аміну (520мг, 0,941ммоль) у оцтовій кислоті (1мл) та 1,2-дихлоретані (10мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом 1 год. Додають триацетоксидрибозид натрію (998мг, 4,71ммоль) та перемішують протягом 5хв. Розводять суміш дихлорметаном (30мл) та промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×10мл). Екстрагують об'єднані водні змиви дихлорметаном (20мл), промивають об'єднані органічні екстракти розсолом (20мл) та сушать над безводним сульфатом натрію. Видаляють розчинники під зниженим тиском, очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (1:2), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (420мг, 70%). APCI MS m/z 635 (M+H)⁺.

Альтернативний спосіб одержання метил-2-(N-ізопропоксикарбоніл)-аміно-5-метил-4-трифторметилбензоату

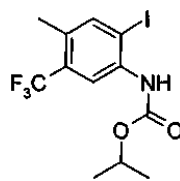


Стадія 1. Одержання 2-йод-4-метил-5-трифторметилфеніламіну



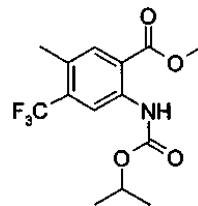
Додають розчин монохлориду йоду (27,8г, 171ммоль) у дихлорметані (180мл) до розчину 4-метил-3-трифторметиланіліну (25,0г, 143ммоль) та бікарбонату натрію (14,4г, 171ммоль) у метанолі (180мл) та дихлорметані (730мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Перемішують суміш протягом 3 год, та розводять охолоджену суміш водним розчином метабісульфіту натрію (500мл). Збирають органічну фазу, та екстрагують водну фазу дихлорметаном (200мл). Промивають об'єднані органічні екстракти розсолом (250мл), сушать над безводним сульфатом натрію та фільтрують. Видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи коричневе масло, яке кристалізується при стоянні, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневих голок (44,4г, >99%), яку використовують на наступній стадії без очищення. APCI MS m/z 302 (M+H)⁺.

Стадія 2. Одержання ізопропіл (2-йод-4-метил-5-трифторметил-феніл)карбамату



Додають краплями розчин ізопропілхлорформіату (99,6мл, 99,6ммоль, 1М розчин у толуолі) до розчину 2-йод-4-метил-5-трифторметилфеніламіну (27,26г, 90,55ммоль) та піридину (14,6мл, 181,1ммоль) у дихлорметані (350мл) при 5°C у атмосфері азоту, та нагрівають суміш до кімнатної температури. Перемішують протягом 3 год та промивають суміш 2-н. розчином HCl (100мл) та розсолом (100мл). Сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (33,59г, 96%), яку використовують на наступній стадії без очищення. APCI MS m/z 388 (M+H)⁺.

Стадія 3. Одержання метил-2-(N-ізопропоксикарбоніл)-аміно-5-метил-4-трифторметилбензоату

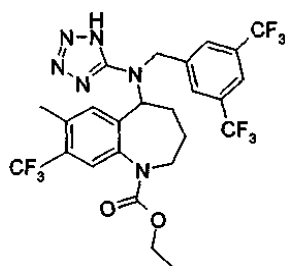


Додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (8,53г, 7,4ммоль) до розчину ізопропіл-(2-йод-4-метил-5-трифторметилфеніл)карбамату (28,59г, 73,8ммоль) та триетиламіну (10,3мл, 73,8ммоль) у

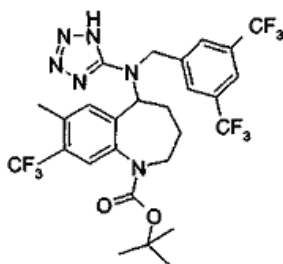
метанолі (75мл) та ацетонітрил (150мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту у реакторі Парра високого тиску, обладнаному мішалкою, та заповнюють цю установку монооксидом вуглецю під тиском 20фунтів на кв. дюйм (0,138МПа). Нагрівають суміш до 60°C та перемішують її протягом 18год, періодично додаючи у реактор монооксид вуглецю до тиску 20-30фунтів на кв. дюйм (0,138-0,207МПа). Додають до охолодженої суміші силікагель, та видаляють розчинник під зниженим тиском. Очищають залишок, використовуючи хроматографію на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (1:9), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді оранжевої твердої речовини (19,80г, 84%): APCI MS m/z 320 (M+H)⁺.

Приклад 4

Синтез етилового складного ефіру 5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти

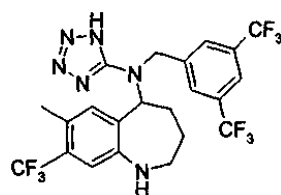


Стадія 1. Одержання трет-бутилового складного ефіру 5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



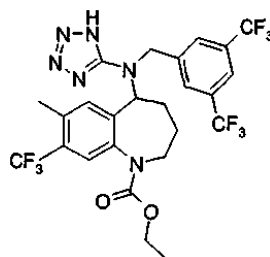
Вказану в заголовку сполуку одержують, використовуючи методики, аналогічні використаним у Прикладі 1, Стадії 4-6, та замінюючи у Прикладі 1, Стадія 4, трет-бутил-7-метил-5-оксо-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо-[b]азепін-1-карбоксилат (Приклад 3, стадія 10) ізопропіл-7-бром-5-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо-[b]азепін-1-карбоксилатом. MS (ES⁺): 637 (M-H).

Стадія 2. Одержання (3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(1H-тетразол-5-іл)-аміну

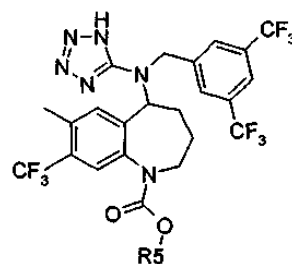


Додають дихлорметан (5мл) та трифтороцтову кислоту (5мл) до трет-бутилового складного ефіру 5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (0,18г, 0,24ммоль). Після перемішування протягом 1-2год нейтралізують реакційну суміш, додаючи карбонат натрію. Промивають органічну фазу водою (5мл) та розсолем (5мл). Сушать одержані органічні речовини над сульфатом натрію та фільтрують. Хроматографують одержаний неочищений матеріал, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (20-60%), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,13г, 85%) у вигляді масла. MS (ES⁺): 539 (M+H).

Стадія 3. Одержання етилового складного ефіру 5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



Додають етилхлорформіат (0,24ммоль) та піридин (0,24ммоль) до розчину (3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(1H-тетразол-5-іл)-аміну (0,045г, 0,08ммоль) у дихлорметані (5мл). Після перемішування протягом 14год промивають реакційну суміш 5% розчином HCl (3мл), водою (3мл) та розсолем (3мл). Сушать відділену органічну фазу над сульфатом натрію та фільтрують. Хроматографують одержаний неочищений продукт, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (20-60%), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,01г, 20 %) у вигляді масла: MS (ES⁺): 611 (M+H).



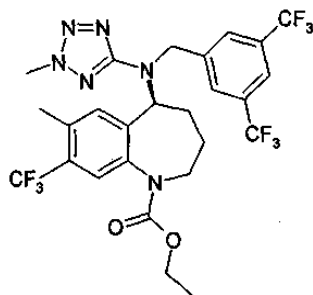
Перелічені нижче сполуки одержують за методиками, описаними у Прикладі 4, шляхом заміни

етилхлорформіату придатним реагентом.

Приклад №	Реагент	R5
5	Ізопропілхлорформіат	Ізопропіл
6	1,1,1-трифтор-2-пропіл-хлорформіат	1,1,1-трифтор-2-пропіл
7	2-бутил-хлорформіат	2-бутил
8	циклобутил-хлорформіат	циклобутил
9	циклопентил-хлорформіат	циклопентил
10	циклогексил-хлорформіат	циклогексил
11	3-пентил-хлорформіат	3-пентил
12	3-метил-2-бутил-хлорформіат	3-метил-2-бутил
13	(S)-(+)-тетрагідрофуран-3-іл-хлорформіат	(S)-(+)-тетрагідрофуран-3-іл
14	(R)-(-)-тетрагідрофуран-3-іл-хлорформіат	(R)-(-)-тетрагідрофуран-3-іл

Приклад 15

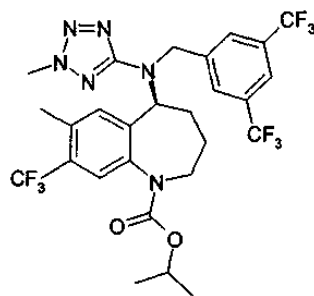
Синтез етилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



Додають краплями етилхлорформіат (0,0223мл, 0,233ммоль) до розчину (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)аміну (0,0430г, 0,0778ммоль) (Приклад 3, Стадія 18) та піридину (0,0190мл, 0,233ммоль) у дихлорметані (1мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом 2год. Розводять реакційну суміш етилацетатом (10мл) та промивають 1,0-н. розчином хлористоводневої кислоти (10мл) та водою (3×10мл). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник під зниженим тиском. Очищують залишок, використовуючи хроматографію на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (0-20%), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,0320г, 65%). MS (ES⁺): 625 (M+H).

Приклад 16

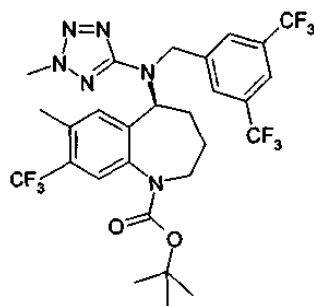
Синтез ізопропілового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



Вказану у заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 15, шляхом заміни етилхлорформіату ізопропілхлорформіатом MS (ES⁺): 639 (M+H).

Приклад 17

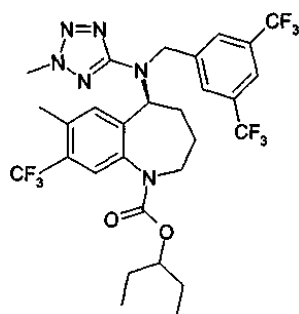
Синтез трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



Вказану у заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 17. MS (ES⁺): 675 (M+Na).

Приклад 18

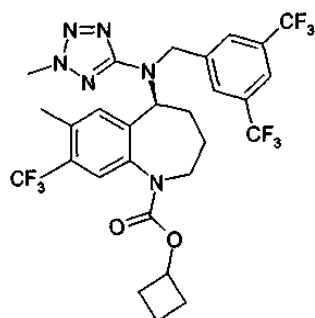
Синтез 1-етил-пропілового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



Змішують пентан-3-ол (0,117мл, 1,08ммоль) діізопропілетиламін (0,189мл, 1,08ммоль) у дихлорметані при 0°C з 20% розчином фосгену у толуолі (0,480мл, 0,905ммоль). Перемішують суміш при 0°C протягом 10хв, а потім нагрівають до кімнатної температури протягом 1год. Додають розчин (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну (0,100мг, 0,181ммоль) (Приклад 3, Стадія 18)) у дихлорметані (1,00мл), а потім піридин (0,0730мл, 0,905ммоль). Продовжують реакцію при кімнатній температурі протягом ночі. Розводять суміш дихлорметаном (5,05мл), промивають 1-н. розчином хлористоводневої кислоти (5,00мл) та водою (3×5,00мл), сушать над Na₂SO₄ та концентрують. Очищують хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання, 0-25% етилацетату у гексані), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,0710г, 59%). MS (ES⁺): 667 (M+H).

Приклад 19

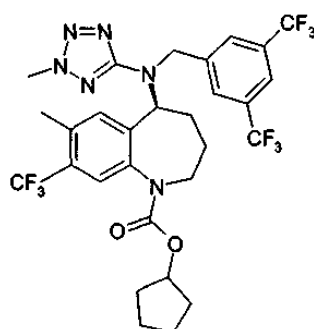
Синтез цикlopентилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



Вказана в заголовку сполука може бути одержана за методикою, описаною у Прикладі 18, шляхом заміни пентан-3-олу циклобутанолом.

Приклад 20

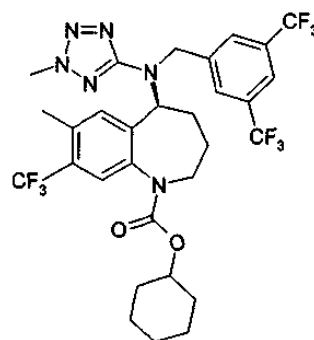
Синтез цикlopентилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують за методикою, описаною у Прикладі 18, шляхом заміни пентан-3-олу цикlopентанолом. MS (ES⁺): 665 (M+H).

Приклад 21

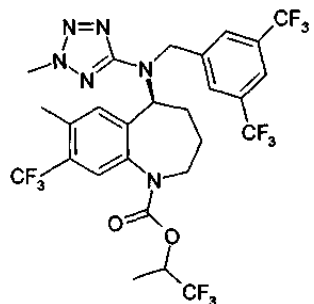
Синтез цикlopентилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



Вказана в заголовку сполука може бути одержана за методикою, описаною у Прикладі 18, шляхом заміни пентан-3-олу циклогексанолом.

Приклад 22

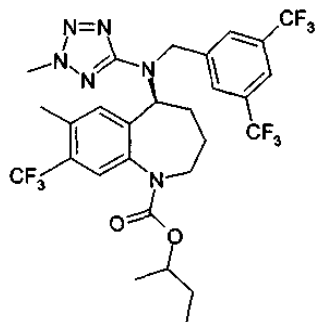
Синтез 2,2,2-трифтор-1-метил-етилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



Вказана в заголовку сполука може бути одержана за методикою, описаною у Прикладі 18, шляхом заміни пентан-3-олу 1,1,1-трифтор-пропан-2-олом.

Приклад 23

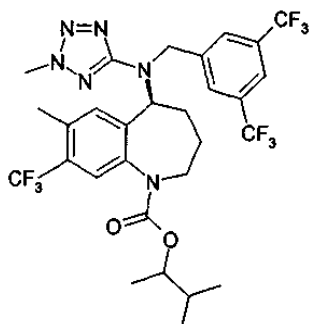
Синтез втор-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



Вказана в заголовку сполука може бути одержана за методикою, описаною у Прикладі 18, шляхом заміни пентан-3-олу бутан-2-олом.

Приклад 24

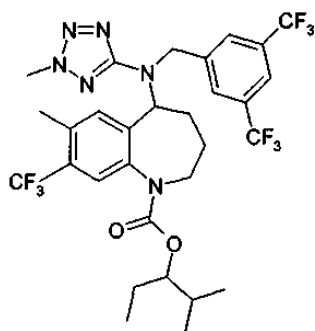
Синтез 1,2-диметил-пропілового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



Вказана в заголовку сполука може бути одержана за методикою, описаною у Прикладі 18, шляхом заміни пентан-3-олу 3-метил-бутан-2-олом.

Приклад 25

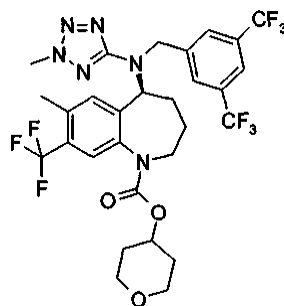
Синтез 1-етил-2-метил-пропілового складного ефіру (+/-)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 18, шляхом заміни пентан-3-олу 2-метил-пентан-3-олом. MS (ES⁺): 681 (M+H).

Приклад 26

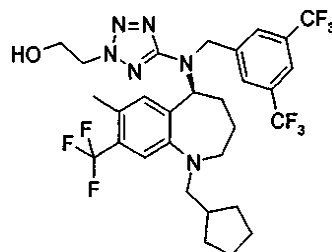
Синтез тетрагідропіран-4-ілового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



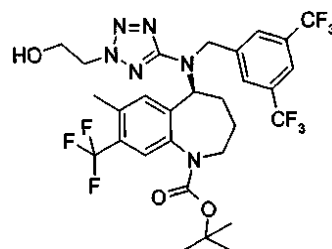
Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 18, шляхом заміни пентан-3-олу тетрагідро-4Н-піран-4-олом. MS (ES⁺): 681 (M+H).

Приклад 27

Синтез (S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етанолу



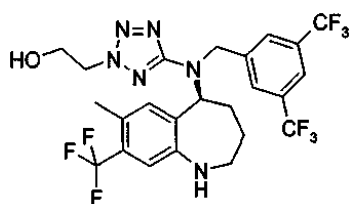
Стадія 1. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[2-(2-гідрокси-етил)-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



Розчиняють (S)-трет-бутил-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилат (Приклад 3, Стадія 16) (0,252г, 0,395ммоль) у DMF (4мл), додають однією порцією карбонат калію (0,0929г,

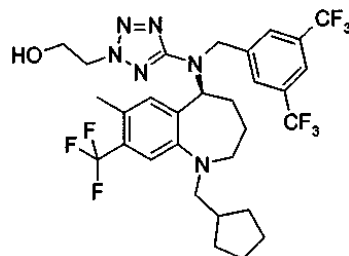
0,672ммоль). Додають краплями 2-брометанол (0,0420мл, 0,593ммоль). Перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розподіляють реакційну суміш між етилацетатом (50мл) та водою (50мл). Піддають водну фазу зворотній екстракції додатковою кількістю етилацетату (20мл). Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують розчин. Піддають залишок хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (0-100%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (0,0700г, 26%). MS (ES⁺): 705 (M+Na).

Стадія 2. Одержання (S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етанолу



Додають трифтороцтову кислоту (2мл) до розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[2-(2-гідрокси-етил)-2H-тетразол-5-іл]-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (0,0650г, 0,0952ммоль) у дихлорметані (2мл) при кімнатній температурі та перемішують протягом 1год. Випарюють розчинники, та розподіляють залишок між дихлорметаном та насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10мл). Екстрагують суміш дихлорметаном (10мл). Розділяють два шари, сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію та фільтрують. Видаляють розчинник під зниженим тиском. Піддають залишок хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (0-100%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (0,0340г, 62%). MS (ES⁺): 583 (M+H).

Стадія 3. Одержання (S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етанолу



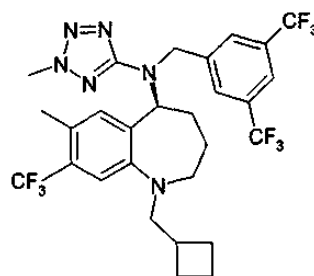
Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 19, шляхом заміни (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)аміну (S)-2-{5-[(3,5-біс-

трифторметил-бензил)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етанолу. MS (ES⁺): 665 (M+H).

Сполуки Прикладів 28-29 можуть бути одержані за методиками, практично відповідними описаним у Приклад 3, Стадія 19, із використанням (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну (Приклад 3, Стадія 18) та відповідних альдегідів як вихідних матеріалів.

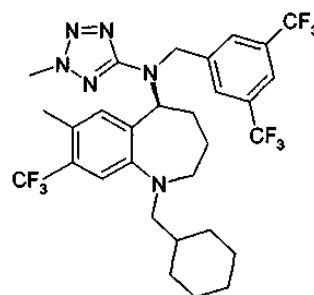
Приклад 28

Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклобутилметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



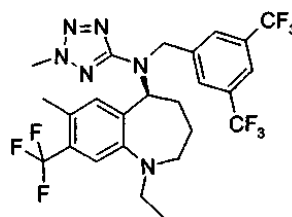
Приклад 29

Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклогексилметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Приклад 30

Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-етил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну

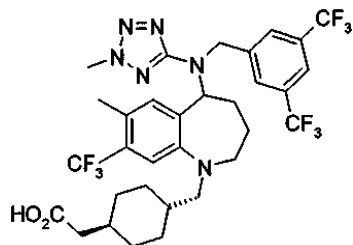


Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 19, використовуючи (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-

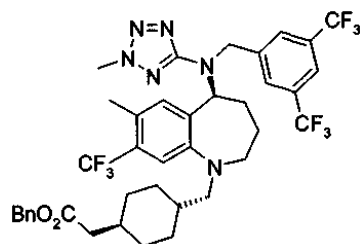
бензо[b]азепін-5-іл)-амін (Приклад 3, Стадія 18) та замінюючи циклопентанкарбоксальдегід ацетальдегідом. MS (ES⁺): 681 (M+H).

Приклад 31

Синтез (4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти

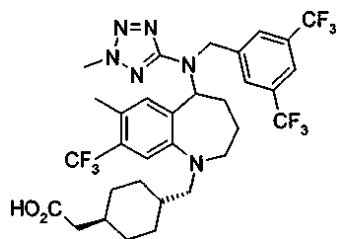


Стадія 1. Одержання бензилового складного ефіру (4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 19, шляхом заміни циклопентанкарбоксальдегіду бензиловим складним ефіром (4-форміл-циклогексил)-оцтової кислоти. MS (ES⁺): 797 (M+H).

Стадія 2. Одержання (4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти

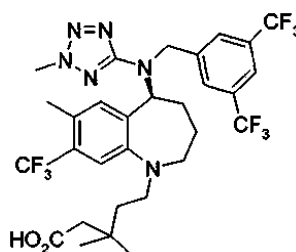


Нагрівають суміш бензилового складного ефіру (4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти (0,0340г, 0,0427ммоль) у 5,0-н. розчині NaOH (1мл) та метанолі (1мл) при 60°C протягом 2год. Випарюють розчинники та знову розчиняють у воді (10мл). Доводять рН до 2 шляхом додавання 5,0-н. розчи-

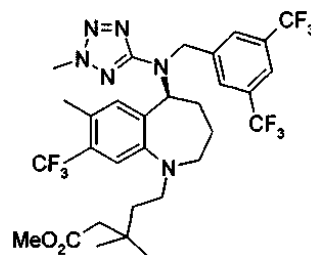
ну HCl. Екстрагують етилацетатом (2×10мл). Об'єднують органічні шари, сушать над безводним сульфатом натрію та фільтрують. Видаляють розчинники під зниженим тиском. Піддають залишок хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (0-50%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (0,0200г, 67%). MS (ES⁺): 707 (M+H).

Приклад 32

Синтез (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-3,3-диметил-пентанової кислоти

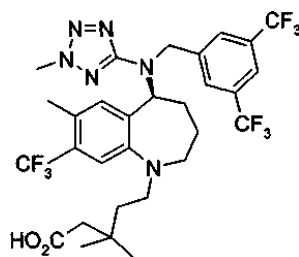


Стадія 1. Одержання метилового складного ефіру (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-3,3-диметил-пентанової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 19, шляхом заміни циклопентанкарбоксальдегіду метиловим складним ефіром 3,3-диметил-5-оксо-пентанової кислоти (Приклад 74, Стадія 2). MS (ES⁺): 695 (M+H).

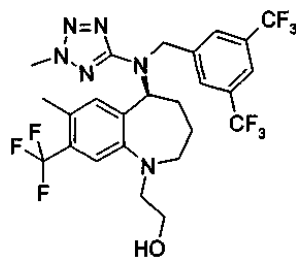
Стадія 2. Одержання (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-3,3-диметил-пентанової кислоти



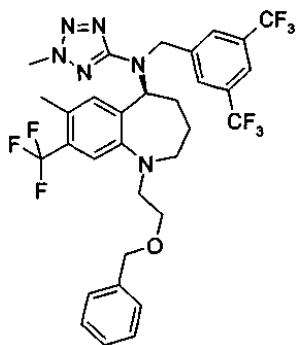
Нагрівають суміш метилового складного ефіру (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-3,3-диметил-пентанової кислоти (0,0400г, 0,0576ммоль) у 2,0-н. розчині NaOH (0,350мл) та метанолі (1мл) при 50°C протягом 2год. Випарюють розчинники та знову розчиняють у воді (10мл). Доводять pH до 2 шляхом додавання 5,0-н. розчину HCl. Екстрагують етилацетатом (2×10мл). Об'єднують органічні шари, сушать над безводним сульфатом натрію та фільтрують. Видаляють розчинники під зниженим тиском. Піддають залишок хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (0-50%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (0,0310г, 79%). MS(ES+): 681 (M+H).

Приклад 33

Синтез (S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-етанолу

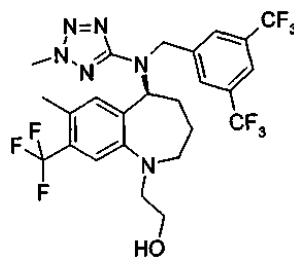


Стадія 1. Одержання (S)-[1-(2-бензилоксиетил)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 19, шляхом заміни циклопентан-карбоксальдегіду бензилокси-ацетальдегідом. MS (ES+): 687 (M+H).

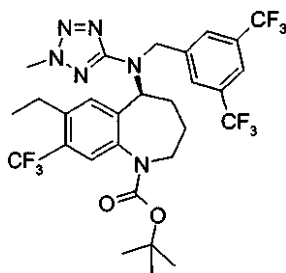
Стадія 2. Одержання (S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-етанолу



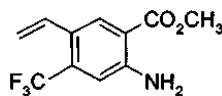
Перемішують суміш (S)-[1-(2-бензилоксиетил)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (0,420г, 0,612ммоль) та 10% паладію на вугіллі (0,210г) у етанолі (50мл) в атмосфері водню із застосуванням еластичної камери при кімнатній температурі протягом 3год. Фільтрують суміш через целіт, та видаляють розчинник під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни (0,350г, 97%). MS (ES+): 597 (M+H).

Приклад 34

Синтез трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



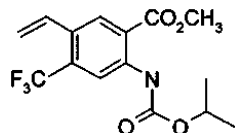
Стадія 1. Одержання метилового складного ефіру 2-аміно-4-трифторметил-5-вініл-бензойної кислоти



Додають тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0) (5,00г, 4,33ммоль) до суміші метилового складного ефіру 2-аміно-5-йод-4-трифторметил-бензойної кислоти (Приклад 3, Стадія 3) (17,25г, 49,99ммоль) та трибутил(вініл)олова (16,10мл, 55,14ммоль) у толуолі (500мл) та нагрівають зі зворотним холодильником протягом 14год. Дають можливість реакційній суміші охолдитися до кімнатної температури, та розводять її етилацетатом (1л). Промивають суміш насиченим водним розчином фториду калію (3×300мл), потім водою (300мл), а потім розсолем (500мл). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник під зниженим тиском. Очищують залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (від 0% до 15%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої

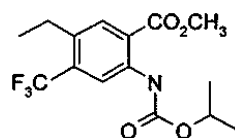
речовини (8,73г, 71%): Хроматографія у тонкому шарі (TLC) R_f 0,52 (3:1 гексан/етилацетат); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 3,89 (s, 3H), 5,21-5,30 (m, 1H), 5,60-5,71 (m, 1H), 5,98 (bs, 2H), 6,83-7,02 (m, 2H), 8,19 (s, 1H).

Стадія 2. Одержання метилового складного ефіру 2-ізопропоксикарбоніламіно-4-трифторметил-5-вініл-бензойної кислоти



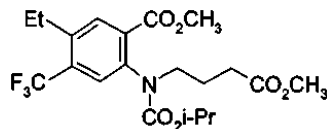
Додають 1,0М розчин ізопропілхлорформіату у толуолі (183,0мл, 183,0ммоль) до охолодженого до 0°C розчину метилового складного ефіру 2-аміно-4-трифторметил-5-вініл-бензойної кислоти (34,47г, 140,58ммоль) та піридину (35,0мл, 429,20ммоль) у дихлорметані (500мл). Залишають суміш при перемішуванні протягом 2год при 0°C , а потім 16год при кімнатній температурі у атмосфері N_2 . Промивають суміш насиченим водним розчином бікарбонату натрію ($2 \times 200\text{мл}$), а потім 2-н. водним розчином HCl ($2 \times 200\text{мл}$). Промивають об'єднані органічні екстракти розсоллом (20мл) та сушать над безводним сульфатом натрію. Видаляють розчинник під зниженим тиском, та очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (від 0% до 15%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (40,50г, 87%): TLC R_f 0,62 (3:1, гексан/етилацетат); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,32-1,33 (m, 6H), 3,89 (s, 3H), 5,21-5,27 (m, 1H), 5,41-5,44 (m, 1H), 5,63-5,70 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 10,32 (bs, 1H).

Стадія 3. Одержання метилового складного ефіру 5-етил-2-ізопропокси-карбоніламіно-4-трифторметил-бензойної кислоти



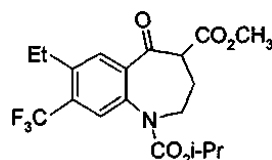
Додають 10% паладію на вугіллі (4,06г, 12,22ммоль) до розчину метилового складного ефіру 2-ізопропоксикарбоніламіно-4-трифторметил-5-вініл-бензойної кислоти (40,48г, 122,19ммоль) у метанолі (350мл) у реакторі Парра. Створюють у реакторі атмосферу водню під тиском 30фунтів на кв. дюйм (0,207МПа), і витримують суміш при кімнатній температурі при струшуванні на апараті Парра для струшування протягом 2год. Фільтрують суміш через целіт, та видаляють розчинник під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (39,07г, 96%): TLC R_f 0,62 (3:1, гексан/етилацетат); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,13-1,42 (m, 9H), 2,71-2,80 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 5,21-5,27 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,23 (bs, 1H).

Стадія 4. Одержання метилового складного ефіру 5-етил-2-[ізопропоксикарбоніл-(3-метоксикарбоніл-пропіл)-аміно]-4-трифторметил-бензойної кислоти



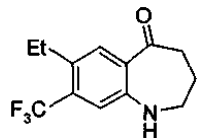
Додають метиловий складний ефір 4-бром-масляної кислоти (74,30г, 410,46ммоль) до суміші метилового складного ефіру 5-етил-2-ізопропоксикарбоніламіно-4-трифторметил-бензойної кислоти (39,05г, 117,16ммоль) та карбонату цезію (114,65г, 351,88ммоль) у N,N -диметилформаміді (800мл). Нагрівають суміш при 90°C протягом 4год, та залишають її для охолодження до кімнатної температури. Фільтрують суміш через целіт, після чого розводять суміш водою (2л) та етилацетатом (2л). Промивають одержаний органічний шар водою (500мл) та розсоллом (500мл). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію та фільтрують. Видаляють розчинник під зниженим тиском, та очищають одержаний залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (від 0% до 15%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (39,75г, 78%): TLC R_f 0,42 (3:1, гексан/етилацетат); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,0-1,10 (m, 3H), 1,22-1,32 (m, 6H), 1,78-1,89 (m, 2H), 2,37-2,40 (m, 2H), 2,82-2,89 (m, 2H), 3,41-3,80 (m, 5H), 3,89 (s, 3H), 4,78-5,02 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,91 (s, 1H).

Стадія 5. Одержання 4-метилового складного ефіру 1-ізопропілового складного ефіру 7-етил-5-оксо-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1,4-дикарбонової кислоти



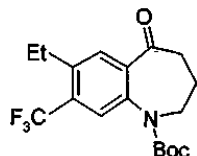
До охолодженого до 0°C розчину метилового складного ефіру 5-етил-2-[ізопропоксикарбоніл-(3-метоксикарбоніл-пропіл)-аміно]-4-трифторметил-бензойної кислоти (39,72г, 91,64ммоль) у толуолі додають трет-бутилат калію (24,68г, 219,92ммоль). Перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 30хв у атмосфері N_2 . Гасять суміш 2-н. розчином HCl (150мл) та розводять етилацетатом (1,5л). Промивають водою ($2 \times 400\text{мл}$) та розсоллом (500мл). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію та фільтрують через целіт, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді в'язкого масла (31,25г, 85%): TLC R_f 0,63 (3:1, гексан/етилацетат); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,0-1,40 (m, 9H), 2,31-2,55 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,89-4,93 (m, 1H), 5,11-5,12 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,91 (s, 1H).

Стадія 6. Одержання 7-етил-8-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідро-бензо[б]азепін-5-ону



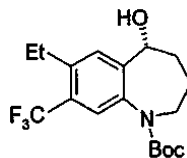
Нагрівають суміш 4-метилового складного ефіру 1-ізопропілового складного ефіру 7-етил-5-оксо-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1,4-дикарбонової кислоти (23,55г, 58,61ммоль), хлориду натрію (52,50г) та води (10,0мл) у диметилсульфоксиді (500мл) зі зворотним холодильником протягом 46год. Залишають суміш для охолодження до кімнатної температури та розводять її водою (200мл) та етилацетатом (200мл). Промивають одержаний органічний шар водою (350мл). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію та фільтрують. Видаляють розчинник під зниженим тиском, та очищають одержаний залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (від 0% до 15%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (9,17г, 61%) TLC R_f 0,32 (3:1, гексан/етилацетат); 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц) δ 1,10-1,23 (m, 3H), 2,13-2,21 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 4,74 (bs, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,68 (s, 1H).

Стадія 7. Одержання трет-бутилового складного ефіру 7-етил-5-оксо-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



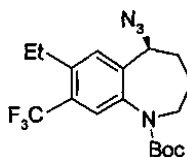
Додають ди-трет-бутилдикарбонат (21,12г, ммоль) до суміші етил-8-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідро-бензо[б]азепін-5-ону (8,30г, 32,26ммоль), діізопропілетиламіну (20,0мл, 114,18ммоль) та диметиламінопіридину (0,395г) у тетрагідрофурані (300мл) при кімнатній температурі. Перемішують суміш протягом 16год у атмосфері N_2 . Розводять суміш насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100мл) та етилацетатом (1л). Промивають одержаний органічний шар розсолем (500мл), сушать його над безводним сульфатом натрію та фільтрують. Видаляють розчинник під зниженим тиском, та очищають одержаний залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (від 0% до 15%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої гумоподібної речовини (8,66г, 75%): TLC R_f 0,69 (3:1 гексан/етилацетат); 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц) δ 1,19-1,25 (m, 3H), 1,45 (s, 11H), 2,19-2,22 (m, 2H), 2,74-2,83 (m, 2H), 3,43-3,55 (m, 2H), 7,62-7,65 (bs, 1H), 7,80 (s, 1H).

Стадія 8. Одержання трет-бутилового складного ефіру (R)-7-етил-5-гідрокси-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



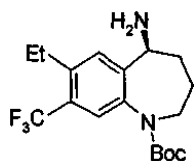
Додають краплями розчин комплексу боран-диметилсульфід (16,0мл, 16,0ммоль, 1М розчин у тетрагідрофурані) до розчину (S)-2-метил-CBS-оксаборолідину (7,50мл, 7,50ммоль, 1М розчин у толуолі) у дихлорметані (100мл) при $-30^\circ C$ у атмосфері азоту. Перемішують суміш протягом 30хв, додають краплями розчин трет-бутил-7-етил-5-оксо-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату (8,60г, 24,0ммоль) у дихлорметані (50мл), та повільно нагрівають суміш до $0^\circ C$ протягом 6год. Виливають суміш у метанол (200мл) при $-20^\circ C$, та повільно нагрівають її при перемішуванні до кімнатної температури протягом 1год. Видаляють розчинники під зниженим тиском, очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (від 0% до 15%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (7,62г, 88%): TLC R_f 0,49 (3:1 гексан/етилацетат); 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц) δ 1,21-2,30 (m, 19H), 2,83-2,89 (m, 2H), 4,78-4,80 (m, 1H), 7,31-7,45 (m, 2H); хіральна HPLC (колонка OD) 91,6% ee; APCI MS m/z 360 ($M+H$) $^+$.

Стадія 9. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-5-азидо-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



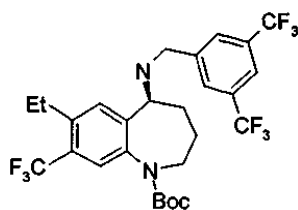
Нагрівають суміш трет-бутилового складного ефіру (R)-7-етил-5-гідрокси-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти (7,59г, 21,12ммоль), дифенілфосфорилазиду (DPPA, 5,50мл, 25,64ммоль) та DBU (3,95мл, 26,41ммоль) у толуолі (200мл) при $65^\circ C$ у атмосфері азоту протягом 12год. Додають до охолодженої суміші силікагель, та видаляють розчинник під зниженим тиском. Очищають залишок хроматографією на колонці, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (1:2), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (5,79г, 71%): 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц) δ 1,21-2,30 (m, 18H), 2,83-2,89 (m, 2H), 4,78-4,80 (m, 1H), 7,31-7,45 (m, 2H); APCI MS m/z 356 ($M-N_2$) $^-$.

Стадія 10. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-5-аміно-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



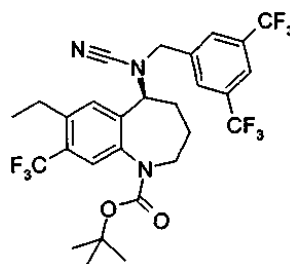
Збовтують суміш трет-бутилового складного ефіру (S)-5-аміно-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (5,75г, 14,96ммоль) та 5% паладію на вугіллі (0,630г, 50% вологості) у етанолі (200мл) у атмосфері водню під тиском 25фунт на кв. дюйм (0,172МПа) у реакторі Парра при кімнатній температурі протягом 2год. Фільтрують суміш через целіт, та видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (4,93г, >99%), яку використовують на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,21-2,30 (m, 19H), 2,83-2,89 (m, 3H), 4,78-4,80 (m, 1H), 7,31-7,45 (m, 2H); APCI MS m/z 359 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадія 11. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-5-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо [b] азепін-1-карбонової кислоти



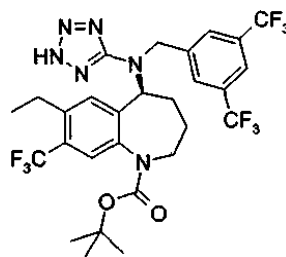
Додають 3,5-біс-трифторметилбензальдегід (4,30г, 24,22ммоль) до розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-5-аміно-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (4,91г, 13,70ммоль) у дихлорметані (100мл) та льодяній оцтовій кислоті (6мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом 2год. Додають триацетоксидрид натрію (6,01г, 28,35ммоль), та перемішують суміш протягом 2год. Видаляють розчинники під зниженим тиском, та розводять залишок дихлорметаном (50мл) та водою (50мл). Збирають одержаний органічний шар, та екстрагують водний шар дихлорметаном (3×30мл). Промивають об'єднані органічні екстракти водою (20мл) та розсоллом (20мл) і сушать над безводним сульфатом натрію. Фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді бурштинового масла (6,58г, 75%), яке використовують на наступній стадії без очищення. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,21-2,30 (m, 19H), 2,83-2,89 (m, 2H), 4,78-4,80 (m, 3H), 6,89-7,60 (m, 3H), 7,70-7,91 (m, 2H); APCI MS m/z 585 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадія 12. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)ціанамино]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



Додають ціанобромід (0,352г, 3,33ммоль) до розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-5-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (0,647г, 1,11ммоль) та діізопропілетиламіну (0,679мл, 3,89ммоль) у тетрагідрофурані (3мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту, та нагрівають суміш при 65-70°C протягом 16год, а потім при 90°C протягом 16год. Розподіляють охолоджену суміш між дихлорметаном (40мл) та розсоллом (40мл), розділяють шари. Екстрагують водний шар додатково кількістю дихлорметану (40мл). Об'єднують органічні шари, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під зниженим тиском. Очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (0-20%), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,517г, 76%), MS (ES $^+$): 627 ($\text{M}+\text{NH}_4$), 632 ($\text{M}+\text{Na}$).

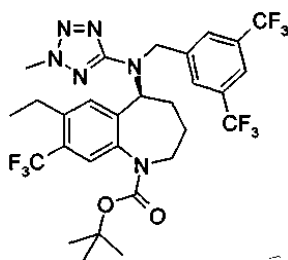
Стадія 13. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



Нагрівають суміш трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)ціанамино]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (0,510г, 0,837ммоль) та азидотрибутилолова (0,344мл, 1,26ммоль) у безводному толуолі (20мл) при 100°C у атмосфері азоту протягом 16год. Розводять охолоджену суміш етилацетатом (50мл) і промивають водним розчином NaF (50мл) та розсоллом (50мл). Сушать над безводним сульфатом натрію. Фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (0-60%), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,432г, 79%), MS (ES $^+$): 653 ($\text{M}+\text{H}$).

Стадія 14. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбонової кислоти

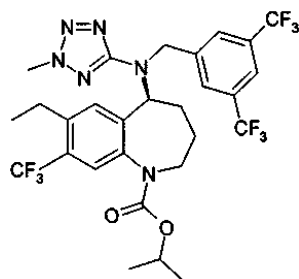
метил-2H-тетразол-5-іл)аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



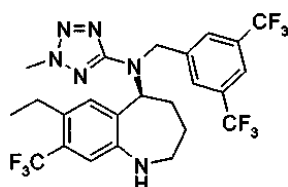
Додають діетилазодикарбоксилат (0,0,240мл, 1,32ммоль) до розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)ціанаміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (0,430г, 0,659ммоль), трифенілфосфіну (0,262г, 0,989ммоль) та метанолу (0,133мл, 3,30ммоль) у дихлорметані (6мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Перемішують протягом 2год. Випарюють розчинники у роторному випарнику. Очищують залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (0-30%), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,386г, 88%). MS (ES+): 689 (M+Na).

Приклад 35

Синтез ізопропілового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



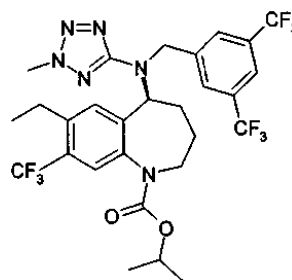
Стадія 1. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)аміну



Додають трифтороцтову кислоту (1мл) до розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (2,04г, 3,13ммоль) у дихлорметані (1мл). Перемі-

шують протягом 30хв при кімнатній температурі. Розводять суміш дихлорметаном (40мл) та промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію (40мл). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію та фільтрують. Видаляють розчинник під зниженим тиском. Очищують залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (0-30%), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,318г, 98%). MS (ES+): 567 (M+H).

Стадія 2. Одержання ізопропілового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



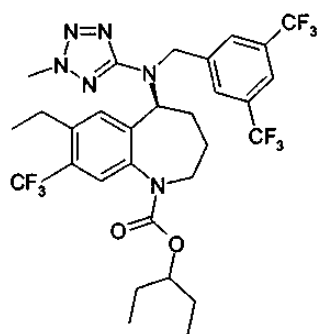
Вказану у заголовку сполуку можна одержати, використовуючи методики, аналогічні використаним у Прикладі 15, шляхом заміни (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)аміну (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)аміном та етилхлорформіату ізопропілхлорформіатом.

Сполуки нижченаведених Прикладів 36-43 можна одержати, використовуючи методики, в цілому аналогічні методикам, описаним у Прикладах 18-25, шляхом заміни (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)аміну (Приклад 3, Стадія 18) (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)аміном (Приклад 35, Стадія 1).

Приклад 36

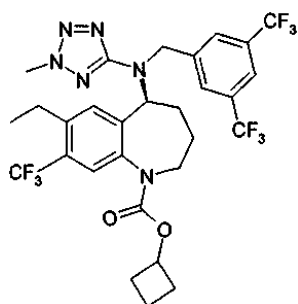
Синтез 1-етил-пропілового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти

87



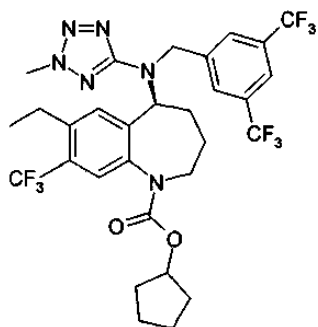
Приклад 37

Синтез цикlopentилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



Приклад 38

Синтез цикlopentилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти

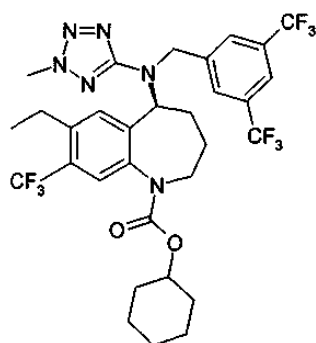


Приклад 39

Синтез цикlopentилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти

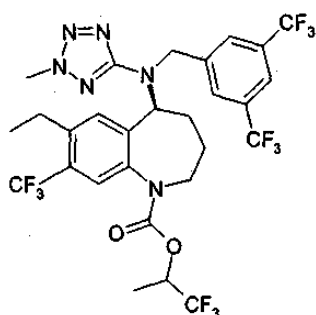
89046

88



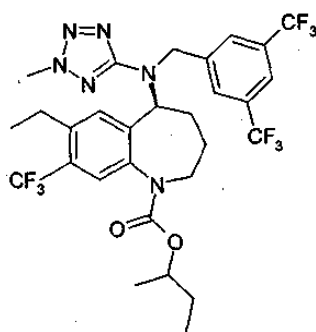
Приклад 40

Синтез 2,2,2-трифтор-1-метил-етилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



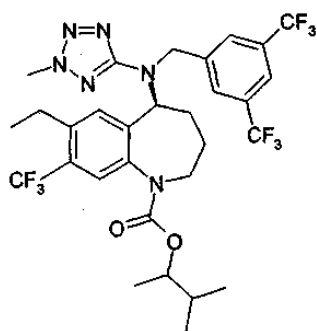
Приклад 41

Синтез втор-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



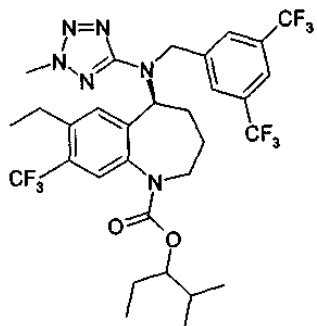
Приклад 42

Синтез 1,2-диметил-пропілового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



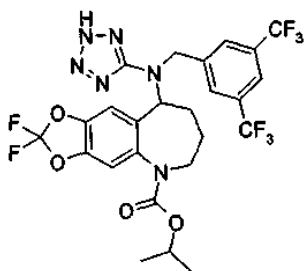
Приклад 43

Синтез 1-етил-2-метил-пропілового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти

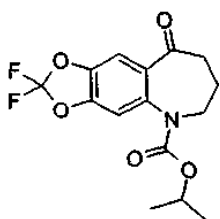


Приклад 44

Синтез ізопропілового складного ефіру (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,2-дифтор-6,7,8,9-тетрагідро-1,3-діокса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти



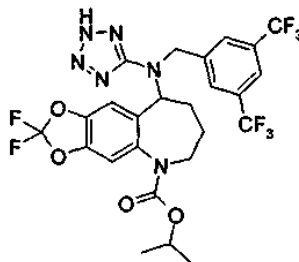
Стадія 1. Одержання ізопропілового складного ефіру 2,2-дифтор-9-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-1,3-діокса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти



Вказану у заголовку сполуку можна одержати, застосовуючи методики, аналогічні використаним у

Прикладі 3, Стадії 1-3 (альтернативний спосіб одержання метил-2-(N-ізопропоксикарбоніл)аміно-5-метил-4-трифторметил-бензоату), використовуючи як вихідний матеріал 2,2-дифтор-бензо[1,3]діоксол-5-іламін, а потім обробляючи його за методикою Прикладу 3, Стадії 6-8.

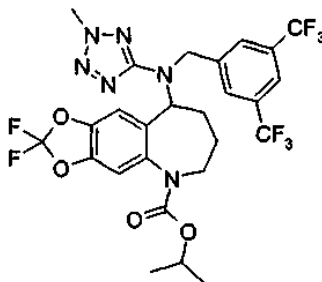
Стадія 2. Одержання ізопропілового складного ефіру (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,2-дифтор-6,7,8,9-тетрагідро-1,3-діокса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти



Вказану у заголовку сполуку можна одержати, застосовуючи методики, аналогічні використаним у Прикладі 1, Стадії 4-6, використовуючи як вихідний матеріал ізопропіловий складний ефір 2,2-дифтор-9-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-1,3-діокса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти.

Приклад 45

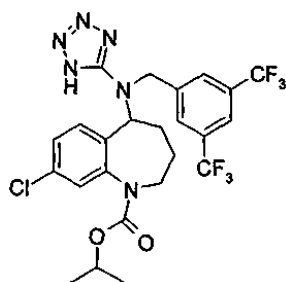
Синтез ізопропілового складного ефіру (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,2-дифтор-6,7,8,9-тетрагідро-1,3-діокса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти



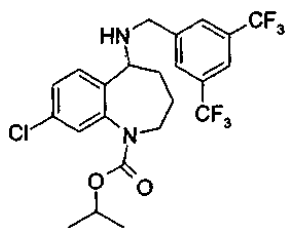
Вказану у заголовку сполуку можна одержати, застосовуючи методики, аналогічні використаним у Прикладі 1, Стадія 7, використовуючи як вихідний матеріал ізопропіловий складний ефір 9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,2-дифтор-6,7,8,9-тетрагідро-1,3-діокса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти.

Приклад 46

Синтез (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1Н-тетразол-5-іл)-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату

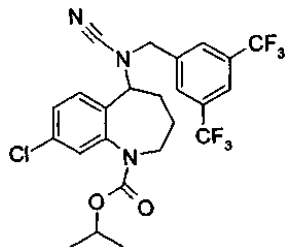


Стадія 1. Одержання (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату



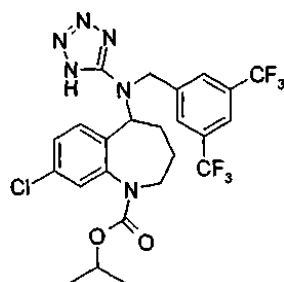
Вказану в заголовку сполуку одержують за методиками, в цілому відповідними описаним у Прикладі 1, Стадія 1-4, шляхом заміни у Прикладі 1, Стадія 1, метил-2-аміно-5-бромбензоату метил-2-аміно-4-хлорбензоатом.

Стадія 2. Одержання (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-ціан-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату



Додають розчин бромціану (68мг, 0,63ммоль) у діетиловому ефірі (2,6мл) до розчину ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату (512мг, 1,0ммоль) у діетиловому ефірі (2,6мл). Перемішують суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Відфільтровують одержану тверду речовину та промивають діетиловим ефіром. Промивають фільтрат водою, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та видаляють розчинник під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (204мг, 38%); MS (ES+): 534 (M+H).

Стадія 3. Одержання (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату

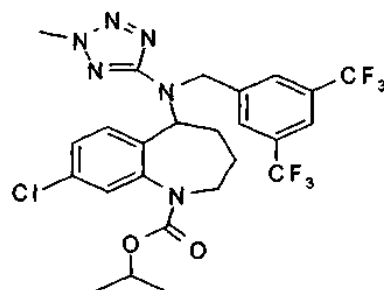


Додають азидотрибутилово (0,19мл, 0,68ммоль) до розчину (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-ціан-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату (180мг, 0,34ммоль) у толуолі (3,6мл). Перемішують суміш при 80°C протягом ночі. Охолоджують суміш до кімнатної температури; додають етилацетат та 1-н. розчин HCl (8,2мл) та перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Розділяють шари, промивають органічну фазу насиченим розчином KF, після чого розсол, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол, а потім хроматографією з оберненою фазою, одержуючи 198мг (кількісний вихід) вказаної в заголовку сполуки. MS (ES-): 575 (M-H).

Приклад 47

Синтез

(+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату



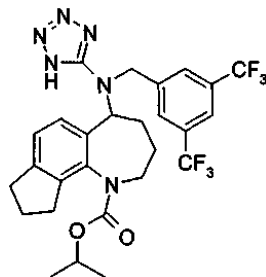
Додають карбонат натрію (36мг, 0,34ммоль) та метилйодид (0,021мл, 0,34ммоль) до розчину (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату (98мг, 0,17ммоль) у суміші диметилформамід/ацетон (1:1) (1мл). Перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додають воду та дихлорметан. Розділяють шари, та промивають органічну фазу розсол. Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (70мг, 70%). MS (ES+): 591 (M+H).

Приклад 48

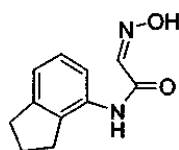
Синтез

(+/-)-ізопропіл-6-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-

2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-10-аза-циклопента[е]інден-10-карбоксилату

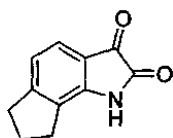


Стадія 1. Одержання 2-гідроксііміно-N-індан-4-іл-ацетаміду



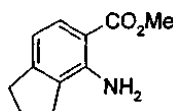
До розчину хлоральгідрату (5,46г, 33ммоль) та безводного сульфату натрію (25,6г, 180ммоль) у воді (92мл) додають суміш сульфату гідроксиламіну (25,6г, 156ммоль), 4-аміноіндану (4г, 30ммоль), концентрованої хлористоводневої кислоти (3,1мл) у воді (30,8мл). Нагрівають суміш до 45°C протягом 90хв, до 52°C протягом 45хв та до 75°C протягом 60хв. Охолоджують суміш до кімнатної температури та відфільтровують тверду речовину. Промивають її водою та гексаном. Сушать цю тверду речовину у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,54г, 90%). MS (ES⁻): 203 (M-H).

Стадія 2. Одержання 1,6,7,8-тетрагідро-1-аза-ас-індацен-2,3-діону



Додають 2-гідроксііміно-N-індан-4-іл-ацетамід (5,54г, 27,1ммоль) невеликими порціями при 80°C до метансульфонової кислоти (21мл). Перемішують суміш при цій температурі протягом 25хв. Охолоджують до кімнатної температури, виливають у льодяну воду, та відфільтровують одержаний осад. Розчиняють цю тверду речовину у нагрітому 1-н. розчині NaOH, та нейтралізують оцтовою кислотою. Відфільтровують одержану тверду речовину, та підкислюють фільтрат концентрованою HCl. Відфільтровують одержаний осад та промивають водою. Сушать цю тверду речовину, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,80г, 72%). MS (ES⁻): 186 (M-H).

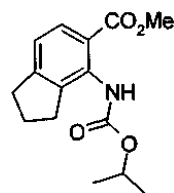
Стадія 3. Одержання метилового складного ефіру 4-аміно-індан-5-карбонової кислоти



Додають 30% водний розчин перексиду водню (5мл) у воді (44мл) до розчину 1,6,7,8-тетрагідро-1-аза-ас-індацен-2,3-діону (3,80г, 20,3ммоль) та NaOH (5,03г, 126ммоль) у воді (97мл) протягом 30хв, перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 1год. Підкислюють 1-н. розчином хлористоводневої кислоти, відфільтровують тверду речовину, промивають водою та сушать, одержуючи 4-аміно-індан-5-карбонову кислоту (3,13г, 87%). Розчиняють 4-аміно-індан-5-карбонову кислоту (3,07г, 17,3ммоль) у етилацетаті (87мл) та етанолі (87мл) та додають (триметилсиліл)діазометан (17,3мл, 34,6ммоль, 2М розчин у гексані) при кімнатній температурі, та перемішують одержаний розчин протягом 1год. Видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищують залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (2,50г, 76%). ¹H ЯМР (MeOD, 300МГц) δ 2,12 (квантиплет, J=7,6Гц, 2H), 2,75 (t, J=7,5Гц, 2H), 2,89 (t, J=7,5Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,53 (d, J=8,1Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,1Гц, 1H). MS (ES⁺): 192 (M+H).

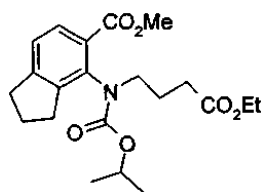
Стадія 4. Одержання метилового складного ефіру

4-ізопропоксикарбоніламіно-індан-5-карбонової кислоти



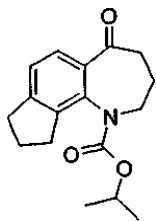
Додають краплями ізопропілхлорформіат (2,22мл, 2,22ммоль, 1,0М розчин у толуолі) до розчину метилового складного ефіру 4-аміно-індан-5-карбонової кислоти (425М розчин, 2,22ммоль) та піридину (0,44мл, 5,5ммоль) у дихлорметані (4,4мл) при 0°C у атмосфері азоту та перемішують при кімнатній температурі протягом 24год. Додають 1М розчин HCl, та розділяють шари. Екстрагують водний шар дихлорметаном. Сушать органічні шари над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку (576мг, 93%). ¹H ЯМР (MeOD) δ 1,37 (d, J=6,5Гц, 6H), 2,16 (квантиплет, J=7,7Гц, 2H), 2,97 (t, J=7,3Гц, 2H), 3,05 (t, J=7,3Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,97 (m, 1H), 7,22 (d, J=8,1Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,1Гц, 1H). MS (ES⁺): 278 (M+H).

Стадія 5. Одержання метилового складного ефіру 4-[(3-етоксикарбоніл-пропіл)-ізопропоксикарбоніл-аміно]-індан-5-карбонової кислоти



Додають розчин метилового складного ефіру 4-ізопропоксикарбоніламіно-індан-5-карбонової кислоти (570мг, 2,1ммоль) у диметилформаміді (8,2мл) до суспензії гідриду натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 82мг, 2,1ммоль) у диметилформаміді (8,2мл) при 0°C у атмосфері азоту та залишають для реагування при кімнатній температурі протягом 1год. Додають етил-4-бромбутират (0,44мл, 3,09ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 14год, після чого нагрівають при 65°C протягом 2год. Охолоджують суміш до кімнатної температури, розводять етилацетатом, промивають 1М розчином HCl, водою та розсоллом. Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (651мг, 81%). ¹H ЯМР (MeOD, 300МГц) δ 1,03-1,34 (m, 9H), 1,85 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,82-3,01 (m, 4H), 3,32 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 7,19 (d, J=7,7Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,7Гц, 1H). MS (ES+): 392 (M+H).

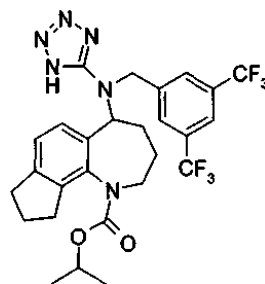
Стадія 6. Одержання ізопропілового складного ефіру 6-оксо-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбонової кислоти



Додають розчин метилового складного ефіру 4-[(3-етоксикарбоніл-пропіл)-ізопропоксикарбоніламіно]-індан-5-карбонової кислоти (510мг, 1,30ммоль) у тетрагідрофурані (20,4мл) до розчину трет-бутилату калію (2,60мл, 2,60ммоль, 1М розчин у тетрагідрофурані) у тетрагідрофурані (18мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Через 30хв виливають суміш у суміш лід/вода. Обробляють водну фазу 1М розчином HCl до нейтрального pH та екстрагують дихлорметаном. Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Розчиняють перший неочищений продукт у диметилсульфоксиді (11мл), та додають воду (2 краплі), а потім додають хлорид літію (134мг, 3,2ммоль), та нагрівають одержаний розчин при 160°C протягом 30хв. Охолоджують суміш до кімнатної температури та виливають у розсіл. Екстрагують суміш етилацетатом. Сушать органічні шари над безводним сульфатом натрію,

фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (302мг, 81% по двох стадіях). MS (ES+): 288 (M+H).

Стадія 7. Одержання (+/-)-ізопропіл-6-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбоксилату

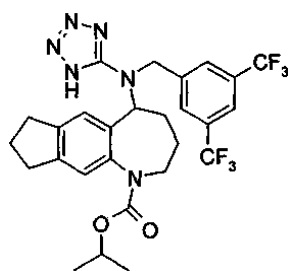


Додають 3,5-біс(трифторметил)бензиламін (349мг, 1,15ммоль), а потім ізопропілат титану (414мг, 1,46ммоль) до ізопропілового складного ефіру 6-оксо-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбонової кислоти (300мг, 1,04ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері азоту, та перемішують одержаний розчин протягом 14год. Додають метанол (4,3мл) та боргідрід натрію (59мг, 1,56ммоль), і перемішують суміш у атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 45хв. Додають 0,1М розчин NaOH та перемішують протягом 30хв. Фільтрують через целіт, та промивають залишок етилацетатом. Відділяють одержаний органічний шар та екстрагують водний розчин етилацетатом. Промивають одержаний органічний шар розсоллом, та сушать органічні шари над безводним сульфатом натрію. Фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат, і одержують (+/-)-ізопропіл-6-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбоксилат (443мг, 83%).

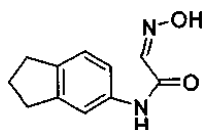
Вказану в заголовку сполуку одержують способом, аналогічним способу одержання (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату (Приклад 46, від Стадії 2 до Стадії 3) шляхом заміни (+/-)-ізопропіл-5-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату у Прикладі 46 (Стадія 2) (+/-)-ізопропіл-6-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбоксилатом (одержаним, як описано вище). MS (ES-): 581 (M-H).

Приклад 49

Синтез ізопропілового складного ефіру (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти

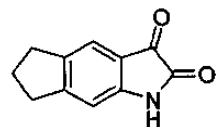


Стадія 1. Одержання 2-гідроксііміно-N-індан-5-іл-ацетаміду



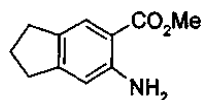
До розчину хлоральгідрату (5,56г, 33,63ммоль) та безводного сульфату натрію (28,58г, 201,20ммоль) у воді (90мл) додають суміш сульфату гідроксиаміну (25,63г, 156,16ммоль), 5-аміноіндану (4г, 30,03ммоль), концентрованої хлористоводневої кислоти (3,14мл) у воді (30мл). Нагрівають суміш при 45°C протягом 1год та при 75°C протягом 2год. Охолоджують суміш до кімнатної температури та відфільтровують тверду речовину. Промивають цю тверду речовину водою та діетиловим ефіром. Сушать цю тверду речовину у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,98г, 81%). ¹H ЯМР (диметилсульфоксид-d₆, 300МГц) δ 1,90 (квантиплет, J=7,8Гц, 2H), 2,72 (q, J=7,8Гц, 4H), 7,06 (d, J=8,2Гц, 1H), 7,28 (dd, J=1,5Гц, 8,2Гц, 1H), 7,49 (bs, 1H), 9,94 (s, 1H), 12,02 (s, 1H). MS (ES⁻): 203 (M-H).

Стадія 2. Одержання 1,5,6,7-тетрагідро-1-аза-8-індацен-2,3-діону



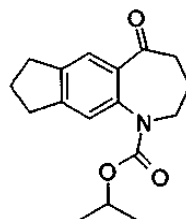
Додають невеликими порціями 2-гідроксііміно-N-індан-5-іл-ацетамід (4,66г, 22,84ммоль) при 65°C до концентрованої сірчаної кислоти (22мл) та нагрівають суміш при 80°C протягом 15хв. Охолоджують до кімнатної температури, виливають у льодяну воду (200мл), та відфільтровують одержаний осад. Розчиняють цю тверду речовину у нагрітому етанолі та залишають для охолодження протягом ночі. Відфільтровують одержаний осад та промивають діетиловим ефіром. Сушать цю тверду речовину, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,3г, 77%). ¹H ЯМР (диметилсульфоксид-d₆, 300МГц) δ 1,98 (квантиплет, J=7,7Гц, 2H), 2,76 (t, J=7,7Гц, 2H), 2,85 (t, J=7,7Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,28 (s, 1H). MS (ES⁻): 186 (M-H).

Стадія 3. Одержання метилового складного ефіру 6-аміно-індан-5-карбонової кислоти



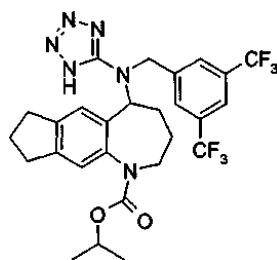
Додають 30% водний розчин перекису водню (3мл) до розчину 1,5,6,7-тетрагідро-1-аза-8-індацен-2,3-діону (2,18г, 11,66ммоль) у 2-н. розчині NaOH (23мл) протягом 5хв, перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 3год. Додають 1-н. розчин хлористоводневої кислоти до досягнення pH=5 та екстрагують етилацетатом (3×20мл). Промивають розсолем, сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник під зниженим тиском, одержуючи 6-аміно-індан-5-карбонову кислоту (1,7г, 86%). Розчиняють у етилацетаті (2мл) та етанолі (2мл), додають (триметилсиліл)діазометан (9,6мл, 19,2ммоль, 2M розчин у гексані) при кімнатній температурі, та перемішують одержаний розчин протягом 16год. Видаляють розчинники під зниженим тиском. Піддають залишок хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (9:1), і одержують вказану в заголовку сполуку (1,19г, 66%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 2,05 (квантиплет, J=7,3Гц, 2H), 2,80 (q, J=7,7Гц, 4H), 6,59 (s, 1H), 7,69 (s, 1H). MS (ES⁺): 192 (M+H).

Стадія 4. Одержання ізопропілового складного ефіру 9-оксо-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують за методикою, по суті відповідною методиці одержання метил-5-бром-2-[ізопропоксикарбоніл-(3-метоксикарбонілпропіл)аміно]бензоату (Приклад 1, Стадії 1 та 2), а потім за методикою одержання ізопропілового складного ефіру 6-оксо-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклогепта[e]інден-10-карбонової кислоти (Приклад 48, Стадія 6) шляхом заміни метил-2-аміно-5-бромбензоату у Прикладі 1, Стадія 1, метиловим складним ефіром 6-аміно-індан-5-карбонової кислоти. MS (ES⁺): 288 (M+H).

Стадія 5. Одержання ізопропілового складного ефіру (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти

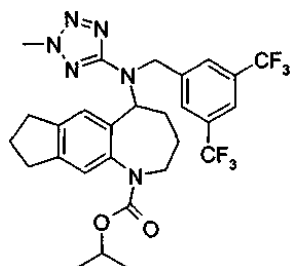


Додають 3,5-біс(трифторметил)бензиламін (187мг, 0,77ммоль), а потім ізопропілат титану (835мг, 2,94ммоль) до ізопропілового складного ефіру 9-оксо-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-карбонової кислоти (200мг, 0,7ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері азоту, та перемішують одержаний розчин протягом 3 діб. Додають метанол (3мл) та боргідрид натрію (40мг, 1,05ммоль), і перемішують суміш у атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 16год. Додають насичений розчин бікарбонату натрію, фільтрують через целіт, та промивають залишок етилацетатом. Відділяють органічний шар, екстрагують водний розчин етилацетатом. Промивають органічний шар розсолон, та сушать органічні шари над безводним сульфатом натрію. Фільтрують, та видаляють розчинник під зниженим тиском. Очищають залишок через картридж із силікагелем, елюючи сумішню гексан/етилацетат (9:1), і одержують (+/-)-ізопропіл-9-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-карбоксилат (220мг).

Вказану в заголовку сполуку одержують способом, аналогічним способу одержання (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1Н-тетразол-5-іл)-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату (Приклад 46, від Стадії 2 до Стадії 3) шляхом заміни ізопропіл-5-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату у Прикладі 46, Стадія 2, (+/-)-ізопропіл-9-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-карбоксилатом (одержаним, як описано вище). MS (ES⁻): 581 (M⁻).

Приклад 50

Синтез ізопропілового складного ефіру (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-карбонової кислоти

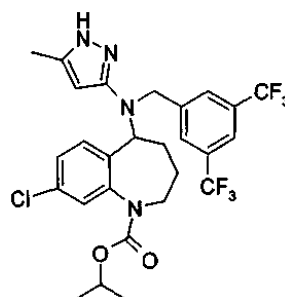


До розчину (+/-)-ізопропіл-9-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2іГ-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклогепта[*f*]інден-

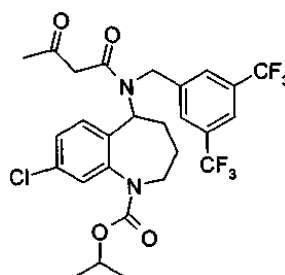
5-карбоксилату (Приклад 49) (48мг, 0,082ммоль) та метанолу (0,015мл, 0,36ммоль) у дихлорметані (1мл) при кімнатній температурі, у атмосфері азоту, додають однією порцією трифенілфосфін (22мг, 0,082ммоль). Додають діетилазодикарбоксилат (0,015мл, 0,082ммоль). Реакційну суміш залишають при перемішуванні при кімнатній температурі протягом ночі. Додають метанол (0,015мл, 0,36ммоль), трифенілфосфін (22мг, 0,082ммоль) та діетилазодикарбоксилат (0,015мл, 0,082ммоль). Після перемішування протягом 6год видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішню гексан/етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (25мг, 51%). MS (ES⁺): 597 (M⁺H).

Приклад 51

Синтез (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату



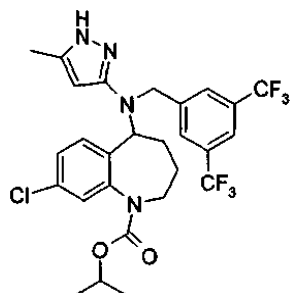
Стадія 1. Одержання (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-оксобутирил)-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату



До розчину ізопропіл-5-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату (Приклад 46, Стадія 1) (200мг, 0,39ммоль) та 4-диметиламінопіридину (6мг, 0,049ммоль) у безводному тетрагідрофурані (1,4мл) при 0°C у атмосфері азоту, додають розчин дикетену (0,033мл, 0,43ммоль) у безводному тетрагідрофурані (0,4мл). Після перемішування протягом 1,5год при 0°C видаляють розчинник під зниженим тиском. Очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішню гексан/етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (169мг, 73%). MS (ES⁺): 593 (M⁺H).

Стадія 2. Одержання (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-

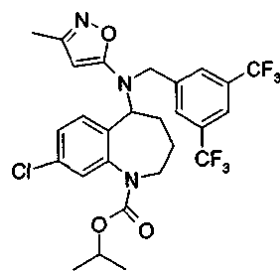
аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату



Повільно додають при перемішуванні охолоджений (льодяна баня) абсолютний EtOH (1мл) до охолодженої до 0°C суміші ізопропілового складного ефіру (+/-)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-оксо-бутирил)-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбонової кислоти (118мг, 0,20ммоль) та пентоксиду фосфору (511мг, 3,6ммоль). Потім додають краплями гідрозингідрат (0,062мл, 2,0ммоль), підтримуючи суміш охолодженою до 0°C. Нагрівають при 100°C протягом ночі у запаяній трубці. Охолоджують суміш, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Розділяють залишок між водою та дихлорметаном. Розділяють шари, та сушать органічну фазу над безводним сульфатом магнію, фільтрують, та концентрують у вакуумі. Очищують залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат, а потім через картридж із SCX, одержуючи вказану в заголовку сполуку (25мг, 21%). MS (ES+): 589 (M+H).

Приклад 52

Синтез (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-метил-ізоксазол-5-іл)-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату

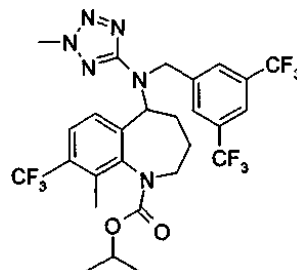


Додають гідрохлорид гідроксиламіну (39мг, 0,55ммоль) та ацетат натрію (1,5мг, 0,018ммоль) до розчину ізопропілового складного ефіру (+/-)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-оксо-бутирил)-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти (Приклад 51, Стадія 1) (218мг, 0,37ммоль) у метанолі (1,8мл) при 0°C. Нагрівають реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом ночі. Охолоджують та видаляють розчинник під зниженим тиском. Розводять залишок етилацетатом та розсоллом. Розділяють шари, та сушать органічну фазу над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Очищують залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю гек-

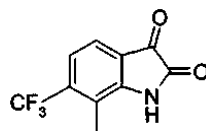
сан/етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (85мг, 39%). MS (ES+): 590 (M+H).

Приклад 53

Синтез (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-9-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату

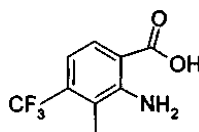


Стадія 1. Одержання 7-метил-6-трифторметил-1Н-індол-2,3-діону



До розчину хлоральгідрату (6,08г, 36,74ммоль) та безводного сульфату натрію (28,5г, 200,4ммоль) у воді (102мл) додають суміш сульфату гідроксиламіну (28,5г, 173,68ммоль), 2-метил-3-трифторметил-феніламіну (5,85г, 33,4ммоль), концентрованої хлористоводневої кислоти (3,5мл) у воді (34мл). Нагрівають суміш при 35°C протягом 1год, після чого нагрівають при 52°C протягом 90хв та при 75°C протягом 1год. Охолоджують суміш до кімнатної температури, та відфільтровують тверду речовину. Промивають цю тверду речовину водою та гексаном. Сушать тверду речовину у вакуумі, одержуючи 2-гідроксііміно-N-(2-метил-3-трифторметил-феніл)-ацетамід: MS (ES+): 245 (M-H). Додають невеликими порціями перший неочищений продукт при 60°C до концентрованої сірчаної кислоти (44мл), та нагрівають суміш при 80°C протягом 1год. Охолоджують до кімнатної температури, виливають у льодяну воду (100мл), та відфільтровують одержаний осад. Двічі промивають цю тверду речовину охолодженою водою. Сушать тверду речовину, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,54г, 46% по двох стадіях). MS (ES-) 228 (M-H).

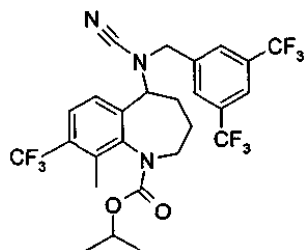
Стадія 2. Одержання 2-аміно-3-метил-4-трифторметил-бензойної кислоти



Повільно додають 30% водний розчин пероксиду водню (3,8мл) у воді (33мл) до розчину 7-метил-6-трифторметил-1Н-індол-2,3-діону (3,54г, 15,46ммоль) та NaOH (3,83г, 95,84ммоль) у воді (74мл). Після цього перемішують суміш при кімна-

тній температурі протягом 1 год. Додають 1-н. розчин хлористоводневої кислоти для підкислення суміші. Відфільтровують одержану тверду речовину та промивають водою. Сушать цю тверду речовину, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,7г, 50%). MS (ES⁺): 218 (M-H).

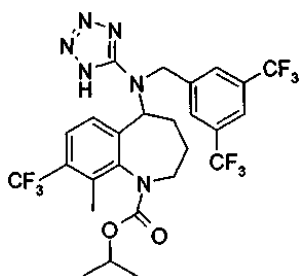
Стадія 3. Одержання (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-ціан-аміно]-9-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату



Одержують ізопропіл-5-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-9-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилат в цілому за методиками, описаними для Прикладу 48, Стадії 3-7, використовуючи 2-аміно-3-метил-4-трифторметил-бензойну кислоту.

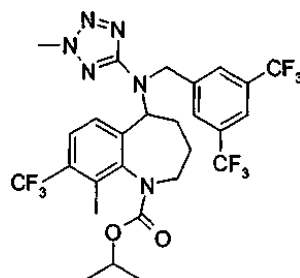
До суспензії гідриду натрію (60% у мінеральному маслі, 32мг, 0,81ммоль) у безводному диметилсульфоксиді (3мл) додають ізопропіл-5-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-9-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилат (300мг, 0,54ммоль) та безводний диметилформамід (2мл). Додають бромціан (176мг, 1,62ммоль), та перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Додають гідрид натрію (60% у мінеральному маслі, 32мг, 0,81ммоль) та бромціан (176мг, 1,62ммоль), і перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Знову додають гідрид натрію (60% у мінеральному маслі, 32мг, 0,81ммоль) та бромціан (176мг, 1,62ммоль), і перемішують протягом 1 год. Додають воду та етилацетат. Розділяють шари, сушать органічну фазу над безводним сульфатом магнію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (124мг, 40%). MS (ES⁺): 582 (M+H).

Стадія 4. Одержання (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-9-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату



Додають азид натрію (42мг, 0,64ммоль) та гідроклорид триетиламіну (88мг, 0,64ммоль) до розчину (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-ціан-аміно]-9-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату (124мг, 0,21ммоль) у толуолі (2мл). Перемішують суміш при 110°C протягом ночі. Охолоджують суміш до кімнатної температури, додають 1-н. розчин HCl (5мл) та дихлорметан. Розділяють шари, сушать органічну фазу над безводним сульфатом магнію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи 117мг (89%) вказаної в заголовку сполуки. MS (ES): 623 (M-H).

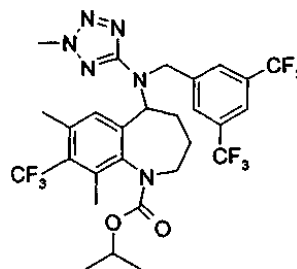
Стадія 5. Одержання (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-9-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату



До розчину (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-9-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату (87мг, 0,139ммоль), метанолу (0,564мл, 13,9ммоль), трифенілфосфіну (73мг, 0,278ммоль) у безводному дихлорметані (3,4мл) при 0°C, у атмосфері азоту, додають діетилазодикарбоксилат (0,128мл, 0,278ммоль). Перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 3 год. Видаляють розчинники під зниженим тиском, та очищають залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (47мг, 53%). MS (ES⁺): 639 (M+H).

Приклад 54

Синтез (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату

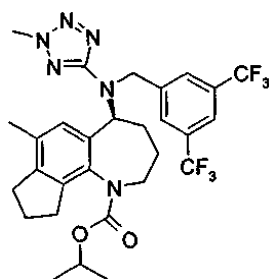


До розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 148, Стадія 2) (0,12ммоль) у дихлорметані (5мл) додають піридин (0,37ммоль), а потім ізопропілхлорформіат (0,37ммоль) у вигляді

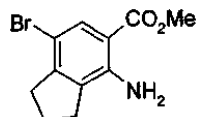
1,0М розчину у толуолі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 14год розводять реакційну суміш дихлорметаном (10мл) та водою (10мл). Підкислюють водну фазу, додаючи краплями 5М розчин НСІ. Відділяють органічну фазу, та промивають водну фазу дихлорметаном (2×5мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник. Хроматографують суміш через силікагель, елюючи сумішню етилацетат/гексан (5-30%). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної піни. MS (ES⁺): 653 (M+H).

Приклад 55

Синтез ізопропілового складного ефіру (S)-6-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбонової кислоти

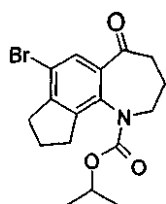


Стадія 1. Одержання метилового складного ефіру 4-аміно-7-бром-індан-5-карбонової кислоти



Додають N-бромсукцинімід (1,99г, 11,2ммоль) до метилового складного ефіру 4-аміно-індан-5-карбонової кислоти (2,15г, 11,2ммоль) (Приклад 48, Стадія 3) у оцтовій кислоті (13мл). Перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 48год. Виливають суміш у льодяну воду, та додають етилацетат. Розділяють шари, промивають органічну фазу насиченим розчином NaHCO₃ та розсолем і сушать над сульфатом натрію. Видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,10г, кількісний вихід). MS (ES⁺): 271 (M+H).

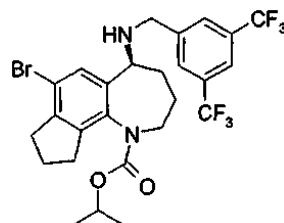
Стадія 2. Одержання ізопропілового складного ефіру 4-бром-6-оксо-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описану у Прикладі 3, Стадії 5-8, шляхом заміни метил-2-аміно-5-метил-4-

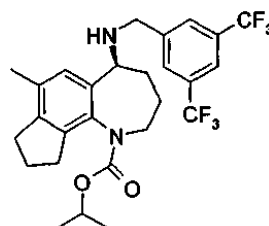
трифторметилбензоату у Прикладі 3, Стадія 5, метиловим складним ефіром 4-аміно-7-бром-індан-5-карбонової кислоти. MS (ES⁺): 366, 368 (M+H).

Стадія 3. Одержання ізопропілового складного ефіру (S)-6-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-4-бром-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описану у Прикладі 3, Стадії 11-14, шляхом заміни трет-бутил-7-метил-5-оксо-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату у Прикладі 3, Стадія 11, ізопропіловим складним ефіром 4-бром-6-оксо-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбонової кислоти. MS (ES⁺): 593, 595 (M+H).

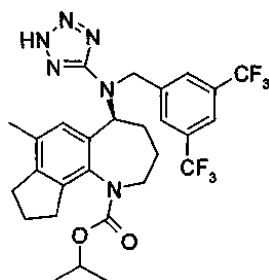
Стадія 4. Одержання ізопропілового складного ефіру (S)-6-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбонової кислоти



Додають карбонат цезію (383мг, 2,52ммоль), метилборну кислоту (76мг, 1,26ммоль) та комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]-дихлорпаладію (II) із дихлорметаном (1:1) (69мг, 0,084ммоль) до розчину ізопропілового складного ефіру (S)-6-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-4-бром-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-10-аза-

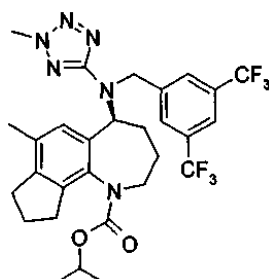
циклогепта[е]інден-10-карбонової кислоти (500мг, 0,84ммоль) у діоксані (7мл). Перемішують суміш у атмосфері азоту при 110°C протягом 2год. Охолоджують суміш до кімнатної температури та фільтрують через целіт, промиваючи дихлорметаном. Випарюють розчинники та очищують одержаний неочищений продукт хроматографуванням, елюючи сумішню гексан/етилацетат (90/10), і одержують вказану в заголовку сполуку (355мг, 0,67ммоль, 80%). MS (ES⁺): 529 (M+H).

Стадія 5. Одержання ізопропілового складного ефіру (S)-6-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадії 15-16, шляхом заміни (S)-трет-бутил-5-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату у Прикладі 3, Стадія 15, ізопропіловим складним ефіром (S)-6-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклопента[е]інден-10-карбонової кислоти. MS (ES⁺): 597 (M+H).

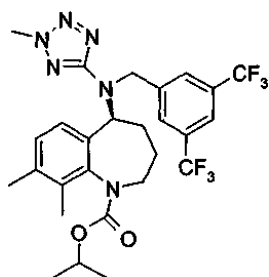
Стадія 6. Одержання ізопропілового складного ефіру (S)-6-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклопента[е]інден-10-карбонової кислоти



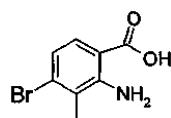
Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 17, шляхом заміни (S)-трет-бутил-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату у Прикладі 3, Стадія 17, ізопропіловим складним ефіром (S)-6-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклопента[е]інден-10-карбонової кислоти. MS (ES⁺): 611 (M+H).

Приклад 56

Синтез (S)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-8,9-диметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату

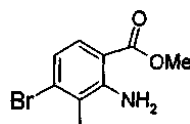


Стадія 1. Одержання 2-аміно-4-бром-3-метил-бензойної кислоти



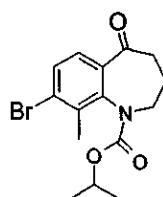
Вказану в заголовку сполуку одержують за методикою, по суті відповідною методиці одержання 2-аміно-3-метил-4-трифторметил-бензойної кислоти (Приклад 53, від Стадії 1 до Стадії 2), шляхом заміни 2-метил-3-трифторметил-феніламіну на Стадії 1 3-бром-2-метил-феніламіном. MS (ES⁺): 229 (M+H).

Стадія 2. Одержання метил-2-аміно-4-бром-3-метилбензоату



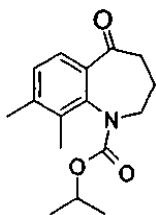
Додають (триметилсиліл)діазометан (16,5мл, 33ммоль, 2М розчин у гексані) до розчину 2-аміно-4-бром-3-метил-бензойної кислоти (3,8г, 16,5ммоль) у етилацетаті (50мл) та етанолі (50мл) при кімнатній температурі, та перемішують одержаний розчин протягом 16год. Видаляють розчинники під зниженим тиском. Піддають залишок хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (3,54г, 88%). MS (ES⁺): 245 (M+H).

Стадія 3. Одержання ізопропілового складного ефіру 8-бром-9-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



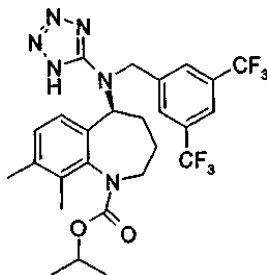
Вказану в заголовку сполуку одержують за методикою, по суті відповідною методиці одержання ізопропіл-7-метил-5-оксо-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату (Приклад 3, Стадії 5-8) шляхом заміни метил-2-аміно-5-метил-4-трифторметилбензоату на Стадії 5 метил-2-аміно-4-бром-3-метилбензоатом. MS (ES⁺): 341 (M+H).

Стадія 4. Одержання ізопропілового складного ефіру 8,9-диметил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



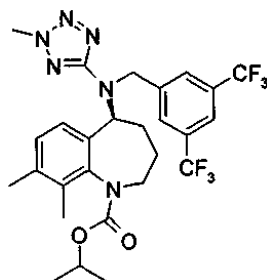
Додають карбонат цезію (456мг, 3,0ммоль), метилборну кислоту (90мг, 1,5ммоль) та комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]-дихлорпаладію(II) із дихлорметаном (1:1) (82мг, 0,1ммоль) до розчину ізопропілового складного ефіру 8-бром-9-метил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[*b*]азепін-1-карбонової кислоти (341мг, 1,0ммоль) у діоксані (8мл). Перемішують суміш у атмосфері азоту при 110°C протягом 1год та 30хв. Охолоджують суміш до кімнатної температури та фільтрують через целіт, промиваючи етилацетатом. Випарюють розчинники, та очищують одержаний неочищений продукт хроматографуванням, елюючи сумішшю гексан/етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (239мг, 87%). MS (ES+): 276 (M+H).

Стадія 5. Одержання (S) ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-8,9-диметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату



Вказану в заголовку сполуку одержують за методикою, по суті відповідною методиці одержання (S)-трет-бутил-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату (Приклад 3, Стадії 11-16) шляхом заміни трет-бутил-7-метил-5-оксо-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату на Стадії 11 ізопропіловим складним ефіром 8,9-диметил-5-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[*b*]азепін-1-карбонової кислоти. MS (ES-): 569 (M-H).

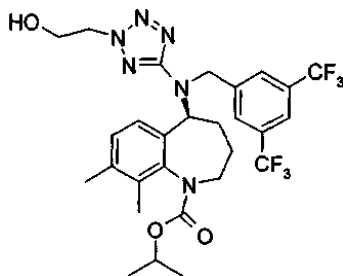
Стадія 6. Одержання (S) ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-8,9-диметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату



Вказану в заголовку сполуку одержують за методикою, по суті відповідною методиці одержання (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-9-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату (Приклад 53, Стадія 5) шляхом заміни (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-9-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату (S)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-8,9-диметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилатом. MS (ES+): 585 (M+H).

Приклад 57

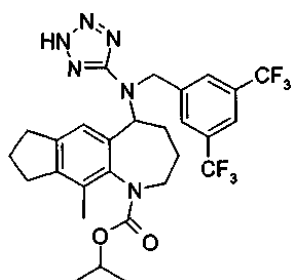
Синтез (S)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[2-(2-гідрокси-етил)-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-8,9-диметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату



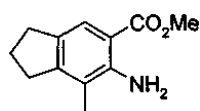
Додають карбонат калію (58мг, 0,42ммоль) та 2-брометанол (0,038мл, 0,53ммоль) до розчину (S)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-8,9-диметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату (Приклад 56, Стадія 5) (120мг, 0,21ммоль) у DMF (0,4мл) при кімнатній температурі у трубці. Запаюють трубку, та перемішують суміш при 50°C протягом 3год. Охолоджують суміш до кімнатної температури та додають воду та етилацетат. Розділяють шари, сушать органічну фазу над безводним Na₂SO₄, фільтрують та видаляють розчинник під зниженим тиском. Очищують залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат, і одержують 58мг (45%) вказаної в заголовку сполуки. MS (ES+): 615 (M+H).

Приклад 58

Синтез ізопропілового складного ефіру (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-азациклогепта[*f*]інден-5-карбонової кислоти

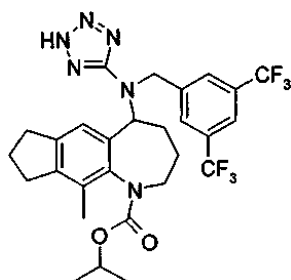


Стадія 1. Одержання метил-6-аміно-1-метиліндан-5-карбоксилату



Додають N-бромсукцинімід (1,87г, 10,5ммоль) до метил-6-аміноіндан-5-карбоксилату (1,82г, 9,53ммоль) (Приклад 49, Стадія 3) у оцтовій кислоті (9,3мл). Перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 1год. Виливають суміш у льодяну воду та додають етилацетат. Розділяють шари, промивають органічну фазу насиченим розчином NaHCO_3 та розсолем і сушать над сульфатом натрію. Видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищують через картридж із силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат, і одержують метил-5-аміно-1-бромінданкарбоксилат (2,45г, 95%): MS (ES+): 271, 272 (M+H). Додають метилборну кислоту (1,6г, 26,7ммоль), фторид цезію (4,6г, 30,22ммоль) та хлорид 1-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію (727мг, 0,89ммоль) до метил-5-аміно-1-бромінданкарбоксилату (2,40г, 8,89ммоль) у діоксані (60мл) та перемішують при 90°C протягом 12год. Розподіляють між водою та етилацетатом. Екстрагують додатково кількістю етилацетату, а потім об'єднують органічні фази. Сушать над сульфатом натрію, та видаляють розчинник під зниженим тиском. Очищують через картридж із силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат, і одержують вказану в заголовку сполуку (1,73г, 95%). MS (ES+): 206 (M+H).

Стадія 2. Одержання ізопропілового складного ефіру (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклогепта[ф]інден-5-карбонової кислоти

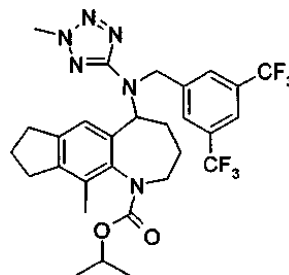


Вказану в заголовку сполуку можна одержати способом, аналогічним способу одержання (+/-)-

ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-8-хлор-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату (Приклад 46, Стадії 1-3) шляхом заміни метил-2-аміно-4-хлорбензоату у Прикладі 46, Стадія 1, метил-6-аміно-1-метиліндан-5-карбоксилатом.

Приклад 59

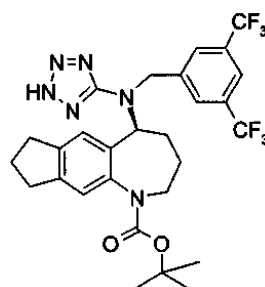
Синтез ізопропілового складного ефіру (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклогепта[ф]інден-5-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку можна одержати способом, відповідним методиці одержання ізопропілового складного ефіру (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклогепта[ф]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 50) шляхом заміни ізопропілового складного ефіру (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклогепта[ф]інден-5-карбонової кислоти ізопропіловим складним ефіром (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклогепта[ф]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 58).

Приклад 60

Синтез трет-бутилового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклогепта[ф]інден-5-карбонової кислоти



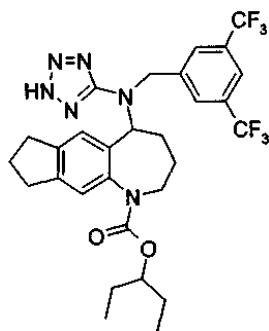
Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною для одержання (S)-трет-бутил-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату (Приклад 3, стадії 5-16) шляхом заміни метил-2-аміно-5-метил-4-трифторметилбензоату (Приклад 3, стадія 4) у Прикладі 3, стадія 5, метиловим

складним ефіром 6-аміно-індан-5-карбонової кислоти (Приклад 49, стадія 3). MS (ES⁻): 595 (M-H).

Сполуки Прикладів 61-63 можуть бути одержані за методиками, описаними у Прикладі 4, шляхом заміни трет-бутилового складного ефіру 5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти у Прикладі 4, Стадія 2, трет-бутиловим складним ефіром (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклопента[ф]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 60) та етилхлорформіату у Прикладі 4, Стадія 3, придатним хлорформіатом.

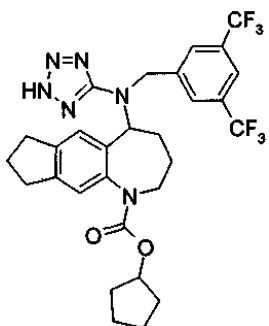
Приклад 61

Синтез 1-етил-пропілового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклопента[ф]інден-5-карбонової кислоти



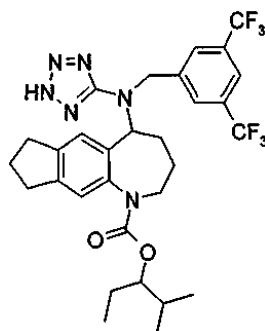
Приклад 62

Синтез цикlopентилового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклопента[ф]інден-5-карбонової кислоти



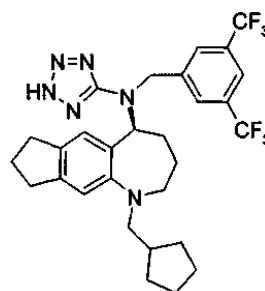
Приклад 63

Синтез 1-етил-2-метил-пропілового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклопента[ф]інден-5-карбонової кислоти



Приклад 64

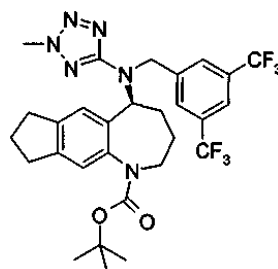
Синтез (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-циклопентилметил-1,2,3,5,6,7,8,9-октагідро-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-аміно]



Вказану в заголовку сполуку можна одержати шляхом відщеплення групи tBOC від трет-бутилового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклопента[ф]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 60) по суті як описано у Прикладі 4, Стадія 2, з подальшим перемішуванням (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1,2,3,5,6,7,8,9-октагідро-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно] з цикlopентанкарбонсальдегідом (1-5екв.) у присутності оцтової кислоти (1-5екв.) та триацетоксиборгідриду натрію (1-5екв.) або боргідриду натрію (1-5екв.).

Приклад 65

Трет-бутиловий складний ефір (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклопента[ф]інден-5-карбонової кислоти

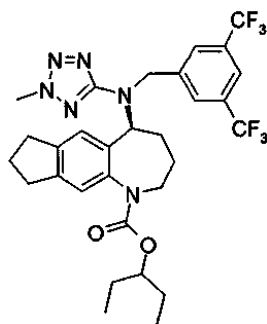


Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадії 5-17, для одержання (S)-трет-трет-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату, шляхом

заміни метил-2-аміно-5-метил-4-трифторметилбензоату (Приклад 3, стадія 4) у Прикладі 3, Стадія 5, метиловим складним ефіром 6-аміно-індан-5-карбонової кислоти (Приклад 49, Стадія 3). MS (ES⁺): 611 (M+H).

Приклад 66

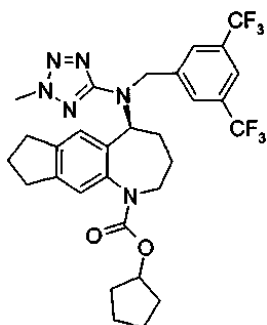
Синтез 1-етил-пропілового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку можна одержати способом, аналогічним способу одержання ізопропілового складного ефіру (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти (сполуки Прикладу 50), шляхом заміни ізопропіл-(+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбоксилату 1-етил-пропіловим складним ефіром (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 61).

Приклад 67

Синтез циклопентилового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти

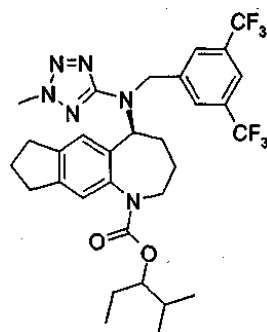


Вказану в заголовку сполуку можна одержати способом, аналогічним способу одержання ізопропілового складного ефіру (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти (сполуки Прикладу 50), шляхом заміни ізопропіл-(+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2Н-тетразол-5-іл)-

аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбоксилату циклопентиловим складним ефіром (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 62).

Приклад 68

Синтез 1-етил-2-метил-пропілового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти

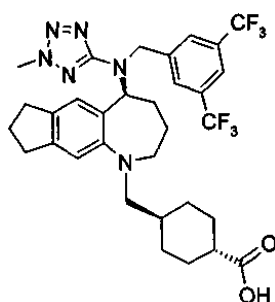


Вказану в заголовку сполуку можна одержати способом, аналогічним способу одержання ізопропілового складного ефіру (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти (сполуки Прикладу 50), шляхом заміни ізопропіл-(+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбоксилату 1-етил-2-метил-пропіловим складним ефіром (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 63).

Сполуки Прикладів 69-70 можуть бути одержані за методиками, описаними у Прикладі 3, Стадії 18-19, шляхом заміни (S)-трет-бутил-5[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату у Прикладі 3, Стадія 18, трет-бутиловим складним ефіром (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 65) та використовуючи відповідний альдегід у Прикладі 3, Стадія 19.

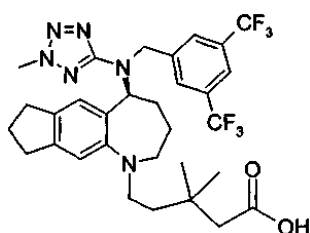
Приклад 69

Синтез (S)-4-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-ілметил}-циклогексанкарбонової кислоти



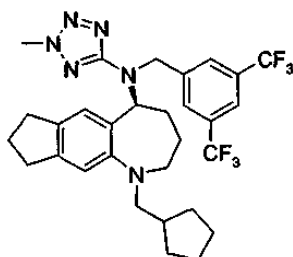
Приклад 70

Синтез (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-іл}-3,3-диметил-пентаної кислоти



Приклад 71

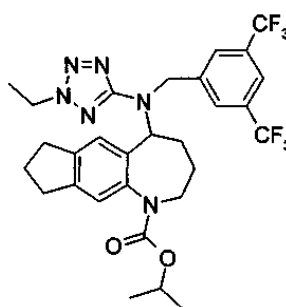
Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-циклопентилметил-1,2,3,5,6,7,8,9-октагідро-5-аза-циклогепта[*f*]інден-9-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадії 18-19, шляхом заміни (S)-трет-бутил-5[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату у Прикладі 3, Стадія 18, трет-бутиловим складним ефіром (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 65). MS (ES⁺): 593 (M+H).

Приклад 72

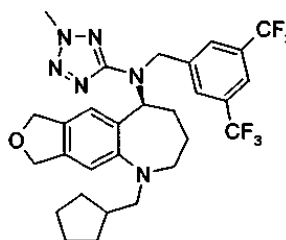
Синтез ізопропілового складного ефіру 9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-карбонової кислоти



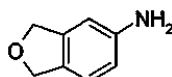
Вказану в заголовку сполуку можна одержати способом, аналогічним способу одержання ізопропілового складного ефіру (+/-)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-карбонової кислоти (сполуки Прикладу 50), шляхом заміни метанолу етанолом.

Приклад 73

Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-циклопентилметил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-9-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну

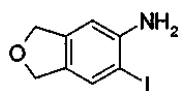


Стадія 1. Одержання 1,3-дигідро-ізобензофуран-5-іламіну



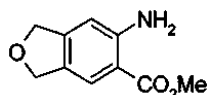
До розчину 1,3-дигідро-ізобензофурану (83,2ммоль) у сірчаній кислоті (75мл), охолодженого на льодяній бані, додають краплями розчин нітрату калію (83,2ммоль) у сірчаній кислоті (25мл). Після перемішування протягом 30хв виливають реакційну суміш на лід, та відфільтровують одержаний осад, застосовуючи пористий скляний фільтр. Промивають осад водою (200мл) та сушать у вакуумі. Розчиняють осад у етанолі (250мл) та додають дигідрат хлориду олова (273,6ммоль). Після нагрівання при 70°C протягом 2год, розводять водою (200мл), охолоджують до кімнатної температури та нейтралізують реакційну суміш 5-н. розчином NaOH. Екстрагують суміш етилацетатом (3×200мл), та сушать відділену органічну фазу над сульфатом натрію. Видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 3,50 (bs, 2H), 5,02 (s, 4H), 6,56 (d, J=2,4Гц, 1H), 6,60 (dd, J=2,4, 8,0Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,0Гц, 1H).

Стадія 2. Одержання 6-йод-1,3-дигідро-ізобензофуран-5-іламіну



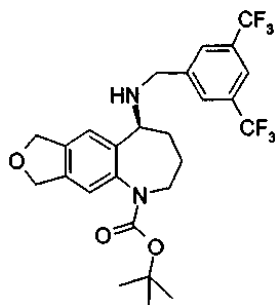
Додають краплями 1,0М розчин монохлориду йоду (64ммоль) до розчину 1,3-дигідро-ізобензофуран-5-іламіну (64ммоль) у дихлорметані (200мл) та метанолі (50мл) і бікарбонату натрію (96ммоль). Після перемішування протягом 1год гасять реакцію водним розчином метабісульфіту натрію (100мл). Відділяють органічну фазу, та промивають водну фазу дихлорметаном (2×100мл). Об'єднують одержані органічні фази та сушать над сульфатом натрію. Фільтрують реакційну суміш, та видаляють розчинники у вакуумі. Хроматографують (0-20% етилацетат/гексан) неочищену суміш через силікагель, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 4,10 (bs, 2H), 4,97 (s, 4H), 6,63 (s, 1H), 7,49 (s, 1H).

Стадія 3. Одержання метилового складного ефіру 6-аміно-1,3-дигідро-ізобензофуран-5-карбонової кислоти



Додають ацетат паладію(II) (2,8ммоль), 1,1-біс(дифенілфосфіно)-фероцен (2,8ммоль), карбонат калію (86,1ммоль) та триетиламін (28,7ммоль) до розчину 6-йод-1,3-дигідро-ізобензофуран-5-іламіну (28,7ммоль) у ацетонітрилі (150мл) та метанолі (75мл). Використовуючи еластичну камеру з монооксидом вуглецю, вакуумують та продувають газом реакційну суміш декілька разів, після чого нагрівають до 70°C. Після нагрівання в атмосфері монооксиду вуглецю із застосуванням еластичної камери протягом 1,5год охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури. Розводять реакційну суміш етилацетатом (500мл), промивають водою (3×100мл), а потім розсолем. Сушать органічну фазу над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт через силікагель, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (5-35%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 3,85 (s, 3H), 4,97 (s, 4H), 6,54 (s, 1H), 7,71 (s, 1H).

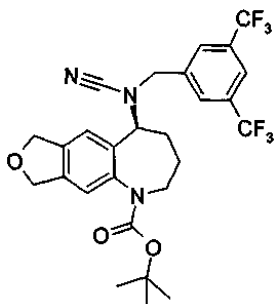
Стадія 4. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[f]інден-5-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-трет-бутил-5-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату, Приклад 3, Стадії 5-14, замінюючи метил-2-аміно-5-метил-4-трифторметилбензоат у Прикладі 3, Стадія 5, метиловим складним ефіром 6-аміно-1,3-дигідро-ізобензофуран-5-карбонової кислоти. MS (ES⁺): 531,2 (M+H).

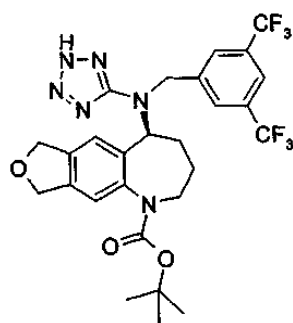
137

Стадія 5. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-ціан-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[f]інден-5-карбонової кислоти



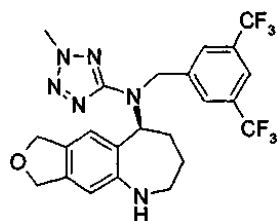
До розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-9-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[f]інден-5-карбонової кислоти (1,75ммоль) у тетрагідрофурані (7мл) та діізопропілетиламіні (5,25ммоль) додають бромціан (5,25ммоль) та нагрівають до 65°C. Після перемішування протягом ночі охолоджують до кімнатної температури та розводять етилацетатом (10мл). Промивають відділену органічну фазу водою (10мл), а потім розсолем (10мл). Сушать відділену органічну фазу над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт через силікагель, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (5-35%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді масла. MS (ES⁺): 554,2 (M-H).

Стадія 6. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[f]інден-5-карбонової кислоти



До розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-ціан-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти (1,61ммоль) у толуолі (10мл), додають азидотрибутилово (3,22ммоль) та нагрівають до 100°C. Після перемішування протягом 12год охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури та гасять метанолом (1мл). Розводять реакційну суміш етилацетатом (100мл) та промивають водним розчином фториду натрію (50мл) і розсолем (50мл). Сушать відділену органічну фазу над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт через силікагель, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (1-5%), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS (ES+): 597,3 (M-H).

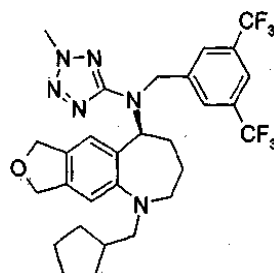
Стадія 7. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



До розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти (1,17ммоль) у дихлорметані (20мл), додають метанол (5,85ммоль) та трифенілфосфін (3,51ммоль). До цього розчину додають краплями діетилазодикарбоксилат (3,51ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 12год видаляють розчинники у вакуумі та хроматографують одержаний проміжний продукт через силікагель, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (2-35%), і одержують трет-бутиловий складний ефір (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти у вигляді безбарвного масла. До цього проміжного продукту у дихлорметані (5мл) додають TFA (2мл). Після перемішування протягом 2год гасять реакцію водним розчином карбонату натрію (5мл) та розводять дихлорметаном (10мл). Відділяють ор-

ганічну фазу, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники у вакуумі. Одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді неочищеного масла, яке використовують на подальшій стадії без очищення.

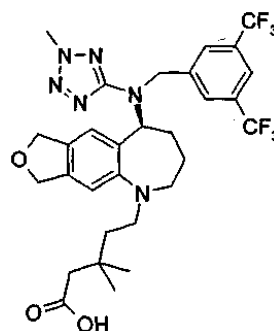
Стадія 8. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-циклопентилметил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



До розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (0,195ммоль) у дихлоретані (5мл) додають циклопентанкарбальдегід (0,780ммоль) разом із каталітичною кількістю оцтової кислоти. Додають триацетоксиборгідрід натрію (0,975ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Гасять реакцію водним розчином карбонату натрію (5мл) та розводять дихлорметаном (5мл). Сушать відділену органічну фазу, фільтрують, та видаляють розчинники у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт через силікагель, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (5-35%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS (ES+): 595,2 (M+H).

Приклад 74

Синтез (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-іл}-3,3-диметил-пентанової кислоти



Стадія 1: Одержання монометилового складного ефіру 3,3-диметилпентан-дикарбонової кислоти



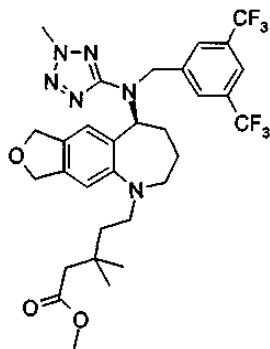
Змішують 3,3-диметилглутаровий ангідрид (1,00г, 7,03ммоль) та метилат натрію (2,5мл, 14,1ммоль, 30% (мас.) у метанолі) у метанолі (20мл) та нагрівають зі зворотним холодильником протягом 3год. Охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури та виливають у льодяну воду (100мл). Додають діетиловий ефір (25мл), доводять рН суміші до 2, додаючи 2-н. розчин HCl (10мл), та розділяють шари. Екстрагують водний шар діетиловим ефіром (25мл), об'єднують одержані органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи монометильовий складний ефір 3,3-диметилпентан-дикарбонової кислоти у вигляді безбарвного масла (0,827г, 68%): ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,14 (s, 6H), 2,46 (s, 2H), 2,48 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 10,9 (br s, 1H); APCI MS (варіант з негативними іонами) m/z 173 $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4-\text{H}]^-$.

Стадія 2. Одержання метилового складного ефіру 3,3-диметил-5-оксо-пентанової кислоти



Застосовуючи методику, описану у Journal of Fluorine Chemistry, (1992), 56, 373-383, вказану в заголовку сполуку одержують із монометилового складного ефіру 3,3-диметилпентандикарбонової кислоти.

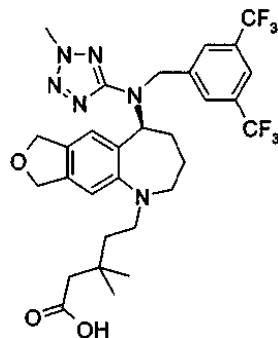
Стадія 3. Одержання метилового складного ефіру (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-5-іл}-3,3-диметил-пентанової кислоти



До розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну (0,195ммоль) у дихлоретані (5мл), додають метильовий складний ефір 3,3-диметил-5-оксо-пентанової кислоти (0,585ммоль) разом із каталітичною кількістю оцтової кислоти. До цього розчину при перемішуванні додають триацетоксиборгідрид натрію (0,975ммоль). Після перемішування протягом 12год гасять реакцію водним розчином карбонату натрію (5мл) та розводять дихлорметаном (5мл). Сушать відділену органічну фазу, фільтрують, та видаляють розчинники у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт через силікагель, елюючи сумішшю етилацетат/гексан

(2-35%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла. MS (ES+): 655,2 (M+H).

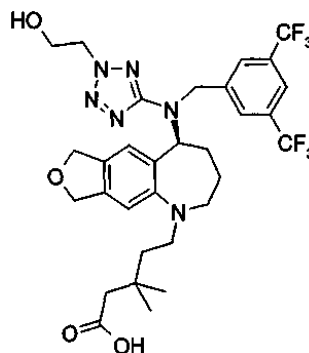
Стадія 4. Одержання (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-5-іл}-3,3-диметил-пентанової кислоти



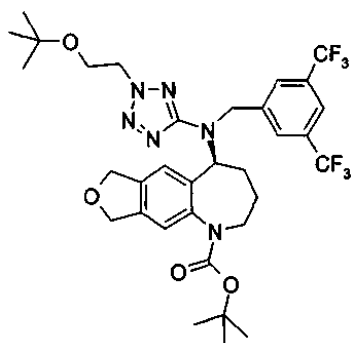
До розчину метилового складного ефіру (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-5-іл}-3,3-диметил-пентанової кислоти (0,113ммоль) у метанолі (3мл) додають 5-н. розчин NaOH (2мл) та нагрівають до 60°C. Після перемішування протягом 6год охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури, розводять водою (10мл) та нейтралізують, додаючи 5М розчин HCl. Екстрагують одержані органічні речовини етилацетатом (2x20мл). Об'єднують відділені органічні фази, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт через силікагель, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (20-60%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS (ES+): 641,3 (M+H).

Приклад 75

Синтез (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[2-(2-гідрокси-етил)-2Н-тетразол-5-іл]-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-5-іл}-3,3-диметил-пентанової кислоти

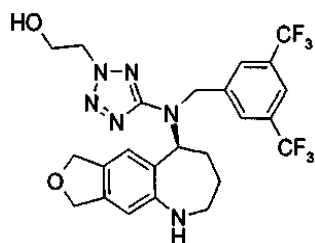


Стадія 1. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-9-{(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[2-(2-трет-бутокси-етил)-2Н-тетразол-5-іл]-аміно}-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-5-карбонової кислоти



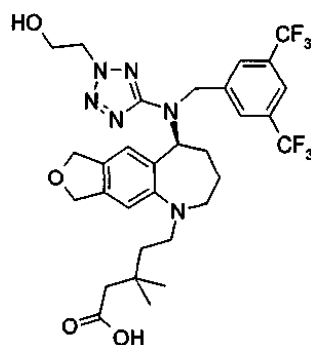
До розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 73, Стадія 6) (0,167ммоль) у дихлорметані (20мл), додають 2-трет-бутоксі-етанол (0,835ммоль) та трифенілфосфін (0,501ммоль). До цього розчину додають краплями діетилазодикарбоксилат (0,501ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 12год видаляють розчинники у вакуумі. Хроматографують одержаний проміжний продукт через силікагель, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (2-35%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді масла. MS (ES+): 699 (M+H).

Стадія 2. (S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етанол



Розчиняють трет-бутиловий складний ефір (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[2-(2-трет-бутоксі-етил)-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти (0,140ммоль) у 4М розчині хлороводню в діоксані (10мл). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, нейтралізують реакційну суміш водним розчином карбонату натрію та розводять етилацетатом (20мл). Сушать відділену органічну фазу над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт через силікагель, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (10-40%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді масла.

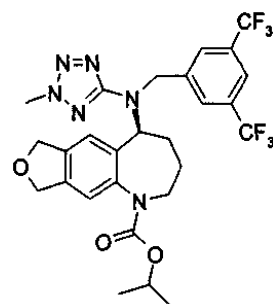
Стадія 3. Одержання (S)-5-(9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[2-(2-гідрокси-етил)-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-іл)-3,3-диметилпентанової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною для синтезу (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-іл)-3,3-диметилпентанової кислоти (Приклад 74, Стадії 1-4), використовуючи як вихідний матеріал 2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етанол. MS (ES+): 671,3 (M+H).

Приклад 76

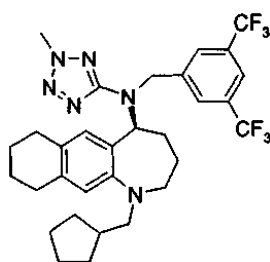
Синтез ізопропілового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти



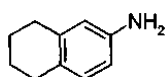
Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно]-7-бром-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату (Приклад 1), використовуючи як вихідний матеріал метиловий складний ефір 6-аміно-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонової кислоти (Приклад 73, Стадія 3). MS(ES+): 599 (M+H).

Приклад 77

Синтез (3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-2,3,4,5,7,8,9,10-октагідро-1H-нафто[2,3-b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну

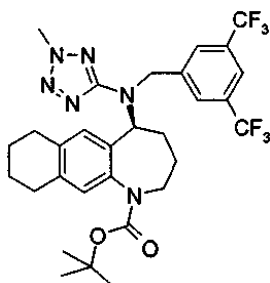


Стадія 1. Одержання 5,6,7,8-тетрагідро-нафталін-2-іламіну



До розчину тетраліну (0,30моль), охолодженого на льодяній бані, при перемішуванні додають краплями суміш сірчаної кислоти (25мл) та азотної кислоти (0,60моль) протягом 30хв. Після перемішування протягом ще 30хв при 0°C виливають суміш на лід, та екстрагують одержані органічні речовини дихлорметаном (3×200мл). Промивають об'єднані органічні шари розчином карбонату натрію (200мл), та сушать над сульфатом натрію. Фільтрують, видаляють розчинники у вакуумі, та хроматографують одержаний продукт через силікагель, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (0-20%). Одержують проміжну нітросполуку у вигляді масла. Розчиняють цей проміжний продукт у етанолі (200мл) та додають нікель Ренея (каталітична кількість). Кілька разів вакуумують суміш та продувають воднем. Після перемішування протягом 48год при кімнатній температурі в атмосфері водню (еластична камера) фільтрують суміш через целіт. Видаляють розчинники у вакуумі, та хроматографують одержаний продукт через силікагель, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (0-25%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді масла. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 1,80 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 3,39 (bs, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,87 (d, J=8,0Гц, 1H).

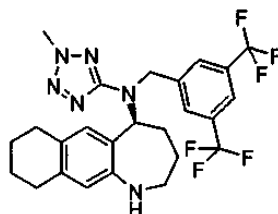
Стадія 2. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,4,5,7,8,9,10-октагідро-нафто[2,3-*b*]азепін-1-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною для синтезу (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-циклопентилметил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-9-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-

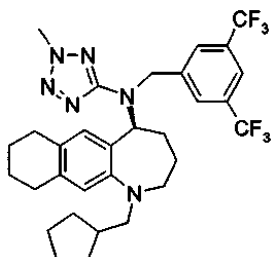
іл)-аміну, використовуючи як вихідний матеріал 5,6,7,8-тетрагідро-нафталін-2-іламін.

Стадія 3. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(2,3,4,5,7,8,9,10-октагідро-1Н-нафто[2,3-*b*]азепін-5-іл)-аміну



До розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,4,5,7,8,9,10-октагідро-нафто[2,3-*b*]азепін-1-карбонової кислоти (0,67ммоль) у дихлорметані (18мл) додають трифтороцтову кислоту (2мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1год гасять концентрованим розчином карбонату натрію (10мл) та розводять дихлорметаном (20мл) і водою (20мл). Відділяють органічну фазу, та промивають водну фазу дихлорметаном (2×10мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт через силікагель, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (5-30%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS (ES⁺): 525 (M+H).

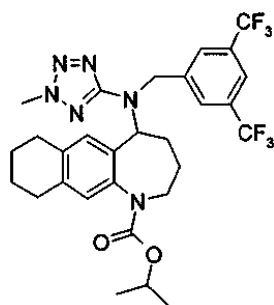
Стадія 4. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-2,3,4,5,7,8,9,10-октагідро-1Н-нафто[2,3-*b*]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною для синтезу (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-циклопентилметил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-9-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну, використовуючи як вихідний матеріал (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(2,3,4,5,7,8,9,10-октагідро-1Н-нафто[2,3-*b*]азепін-5-іл)-амін. MS (ES⁺): 607,2 (M+H).

Приклад 78

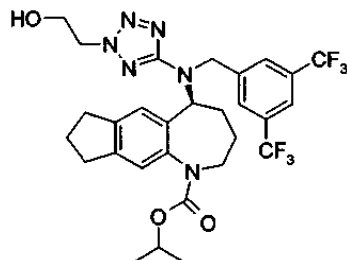
Синтез ізопропілового складного ефіру 5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,4,5,7,8,9,10-октагідро-нафто[2,3-*b*]азепін-1-карбонової кислоти



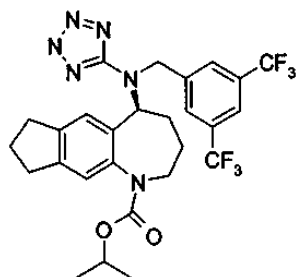
Вказану у заголовку сполуку можна одержати, використовуючи методики, аналогічні використаним у синтезі (+/-)-ізопропіл-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-бром-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату (Приклад 1), використовуючи як вихідний матеріал метиловий складний ефір 3-аміно-5,6,7,8-тетрагідро-нафталін-2-карбонової кислоти. Метиловий складний ефір 3-аміно-5,6,7,8-тетрагідро-нафталін-2-карбонової кислоти можна одержати, застосовуючи методику, описану у Прикладі 73, Стадії 2 та 3, використовуючи як вихідний матеріал 5,6,7,8-тетрагідро-нафталін-2-іламін.

Приклад 79

Синтез ізопропілового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[2-(2-гідрокси-етил)-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклогепта[ф]інден-5-карбонової кислоти



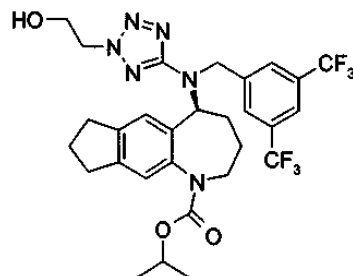
Стадія 1. Одержання ізопропілового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклогепта[ф]інден-5-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 11-16, шляхом заміни трет-бутил-7-метил-5-оксо-8-трифторметил-2,3-4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-карбоксилату у Прикладі 3, Стадія 11, ізопропіловим складним ефіром 9-оксо-2,3,6,7,8,9-гексагідро-

1Н-5-аза-циклогепта[ф]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 49, Стадія 4). MS (ES-): 581 (M-H).

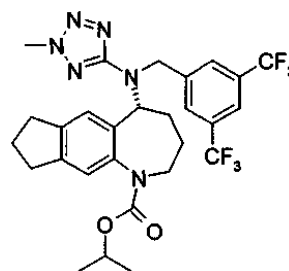
Стадія 2. Одержання ізопропілового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[2-(2-гідрокси-етил)-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклогепта[ф]інден-5-карбонової кислоти



Додають карбонат калію (40мг, 0,29ммоль) та брометанол (0,018мл, 0,26ммоль) до розчину ізопропілового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклогепта[ф]інден-5-карбонової кислоти (50мг, 0,086ммоль) у диметилформаміді (0,3мл). Перемішують при кімнатній температурі протягом 18год у запаяній трубці. Потім додають брометанол (0,018мл, 0,26ммоль) та перемішують протягом 2год. Додають 1-н. розчин хлористоводневої кислоти та екстрагують дихлорметаном. Сушать органічну фазу над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують у вакуумі. Очищають залишок, використовуючи картридж із силікагелем (елюент - суміш етилацетат/гексан), і одержують вказану в заголовку сполуку (26мг, 49%). MS (ES+): 627 (M+H).

Приклад 80

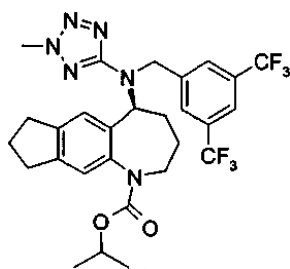
Синтез ізопропілового складного ефіру (R)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклогепта[ф]інден-5-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують хіральним розділенням сполуки Прикладу 50 на колонці Chiralpak AD (20×250мм), швидкість потоку 10-12мл/хв (15хв). Градієнт: 10-30% пропан-2-олу у гексані+0,05% TFA, R_f=5,2хв, довжина хвилі детектування: 215,16, е.е. >98%. MS (ES+): 597 (M+H).

Приклад 81

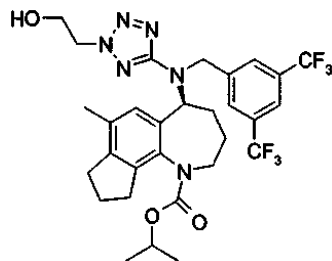
Синтез ізопропілового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклогепта[ф]інден-5-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують хіральним розділенням сполуки Прикладу 50 на колонці Chiralpak AD (20×250мм), швидкість потоку 10-12мл/хв (15хв). Градієнт: 10-30% пропан-2-олу у гексані+0,05% TFA, $R_t=11,2$ хв, довжина хвилі детектування: 215,16, е.е. >98%. MS (ES+): 597 (M+H).

Приклад 82

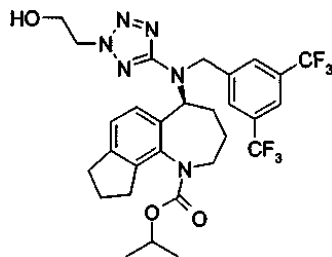
Синтез ізопропілового складного ефіру (S)-6-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[2-(2-гідроксіетил)-2H-тетразол-5-іл]-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 79, Стадія 2, шляхом заміни ізопропілового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти у Прикладі 79, Стадія 2, ізопропіловим складним ефіром (S)-6-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбонової кислоти (Приклад 55, Стадія 5). MS (ES+): 641 (M+H).

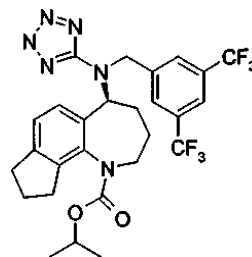
Приклад 83

Синтез ізопропілового складного ефіру (S)-6-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[2-(2-гідроксіетил)-2H-тетразол-5-іл]-аміно]-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбонової кислоти



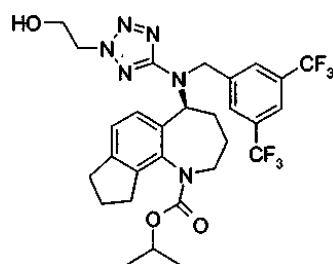
Стадія 1. Одержання ізопропілового складного ефіру (S)-6-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-

тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 11-16, шляхом заміни трет-бутил-7-метил-5-оксо-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату у Прикладі 3, Стадія 11, ізопропіловим складним ефіром 6-оксо-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбонової кислоти (Приклад 48, Стадія 6). MS (ES+): 581 (M+H).

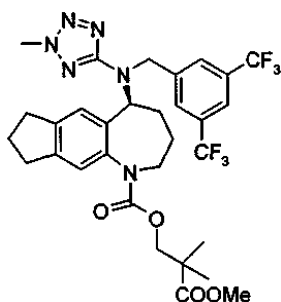
Стадія 2. Одержання ізопропілового складного ефіру (S)-6-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[2-(2-гідроксіетил)-2H-тетразол-5-іл]-аміно]-4-метил-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбонової кислоти



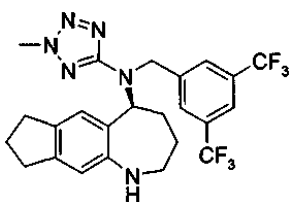
Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 79, Стадія 2, шляхом заміни ізопропілового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти у Прикладі 79, Стадія 2, ізопропіловим складним ефіром (S)-6-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-10-аза-циклогепта[е]інден-10-карбонової кислоти. MS (ES+): 627 (M+H).

Приклад 84

Синтез 2-метоксикарбоніл-2-метилпропілового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1H-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти

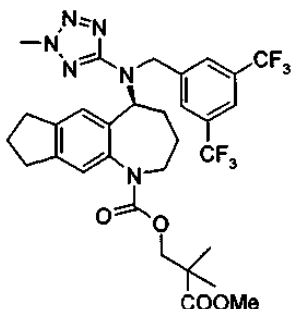


Стадія 1. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(1,2,3,5,6,7,8,9-октагідро-5-аза-циклопента[*f*]інден-9-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 18, шляхом заміни (S)-трет-бутил-5-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*]азепін-1-карбоксилату у Прикладі 3, Стадія 18, трет-бутиловим складним ефіром (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 65). MS (ES⁺): 511 (M+H).

Стадія 2. Одержання 2-метоксикарбоніл-2-метил-пропілового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти

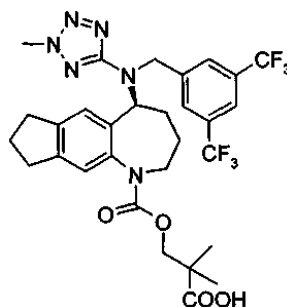


Додають 20% розчин фосгену у толуолі (0,43мл, 0,78ммоль) до суміші метилового складного ефіру 3-гідрокси-2,2-диметил-пропіонової кислоти (0,12мл, 0,96ммоль) та діізопропілетиламіну (0,16мл, 0,96ммоль) у дихлорметані (1,8мл) при 0°C у атмосфері азоту. Перемішують суміш при 0°C протягом 10хв, після чого при кімнатній температурі протягом 1год. До одержаного розчину додають розчин (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(1,2,3,5,6,7,8,9-

октагідро-5-аза-циклопента[*f*]інден-9-іл)-аміну (80мг, 0,16ммоль) у дихлорметані (1,8мл), а потім піридин (0,064мл, 0,78ммоль). Перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 1год. Розводять дихлорметаном. Промивають 1М розчином HCl та водою. Сушать органічні шари над безводним сульфатом натрію, та випарюють розчинник. Очищують залишок хроматографуванням (елювання сумішшю гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (78мг, 73%). MS (ES⁺): 669 (M+H).

Приклад 85

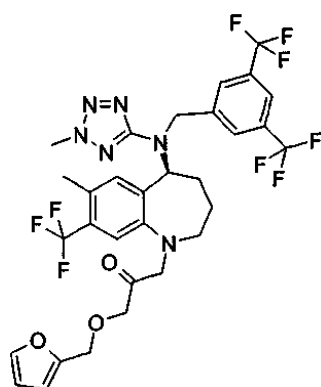
Синтез 2-карбокси-2-метил-пропілового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти



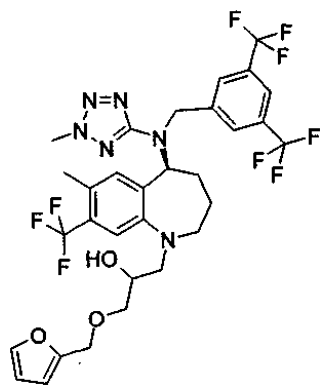
Додають 5М водний розчин NaOH (2,4мл, 12ммоль) до розчину 2-метоксикарбоніл-2-метил-пропілового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,6,7,8,9-гексагідро-1Н-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-карбонової кислоти (86мг, 0,13ммоль) у метанолі (3,4мл). Нагрівають суміш при 60°C протягом 1год. Охолоджують до кімнатної температури. Розводять водою та нейтралізують 2М розчином HCl. Екстрагують водну фазу етилацетатом. Сушать органічні шари над безводним сульфатом натрію, та випарюють розчинники. Очищують залишок хроматографуванням (елювання сумішшю дихлорметан/метанол), одержуючи вказану в заголовку сполуку (62мг, 73%). MS (ES⁺): 655 (M+H).

Приклад 86

Синтез (S)-1-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[*b*]азепін-1-іл}-3-фуран-2-ілметокси)-пропан-2-ону

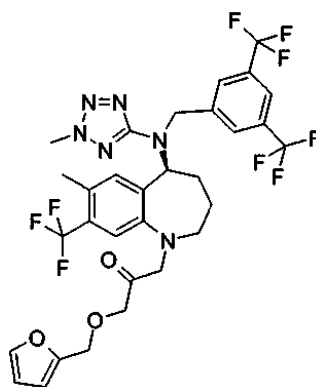


Стадія 1. Одержання (S)-1-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-2-метил-2Н-тетразол-5-іл]-аміно}-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-3-фуран-2-ілметокси-пропан-2-олу



Додають фурфурилгліцидиловий простий ефір (0,068мл, 0,50ммоль), а потім гідрат трифторметансульфонату ітербію (III) (0,012г, 0,02ммоль) до розчину (S)-(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)аміну (Приклад 3, Стадія 18) (0,055г, 0,10ммоль) у ацетонітрилі (1мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 діб видаляють розчинники у вакуумі. Розводять етилацетатом (20мл), промивають водою, розсоллом, сушать та концентрують під зниженим тиском. Очищають хроматографією на колонці із силікагелем (градієнтне елюювання, 0-50% етилацетат у гексані), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,043г, 61%). Мас-спектр: MS (ES⁺): 707 (M+H).

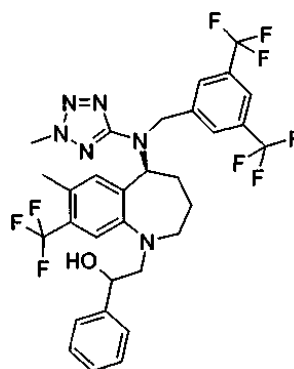
Стадія 2. Одержання (S)-1-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-2-метил-2Н-тетразол-5-іл]-аміно}-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-3-фуран-2-ілметокси-пропан-2-олу



До суміші хлорхромату піридинію (0,037г, 0,17ммоль), ацетату натрію (0,014г, 0,17ммоль) та молекулярного сита 4А (0,10г) у дихлорметані (1мл) при кімнатній температурі додають (S)-1-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-2-метил-2Н-тетразол-5-іл]-аміно}-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-3-фуран-2-ілметокси-пропан-2-ол (0,041г, 0,058ммоль) у дихлорметані (1мл). Залишають реакційну суміш при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 60хв та розводять діетиловим ефіром. Фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішню гексан/етилацетат (градієнтне елюювання, 0-30% етилацетат у гексані), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,026г, 65%). MS (ES⁺): 705 (M+H).

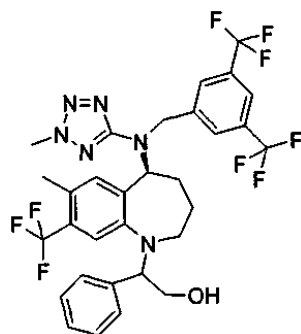
Приклад 87

Синтез 2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-2-метил-2Н-тетразол-5-іл]-аміно}-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-1-феніл-етанолу та 2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-2-метил-2Н-тетразол-5-іл]-аміно}-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-2-феніл-етанолу



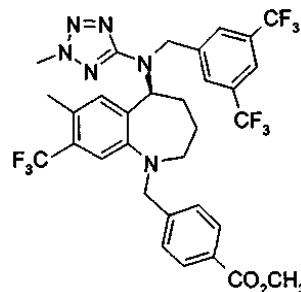
Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 86, Стадія 1, використовуючи (S)-(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)амін (Приклад 3, Стадія 18) (0,055г, 0,10ммоль), оксид стиrolу (0,057мл, 0,50ммоль) та гідрат трифторметансульфонату ітербію(III) (0,012г, 0,02ммоль), одержуючи суміш двох регіоізомерів, які можна розділити на колонці.

Очищають хроматографією на колонці із силікагелем (градієнтне елюювання, 0-40% етилацетат у гексані), одержуючи ізомер-1: 2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-2-метил-2Н-тетразол-5-іл]-аміно}-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-1-феніл-етанол (0,015г, 22%), MS (ES⁺): 673 (M+H), та ізомер-2: 2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-2-метил-2Н-тетразол-5-іл]-аміно}-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-2-феніл-етанол (0,012г, 18%), MS (ES⁺): 673 (M+H).



Приклад 88

Синтез метилового складного ефіру (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-бензойної кислоти

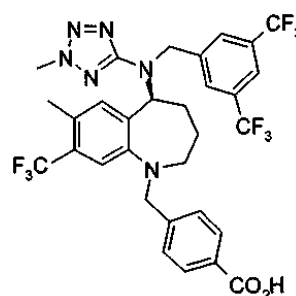


Додають метиловий складний ефір 4-формілбензойної кислоти (133мг, 0,815ммоль) до розчину (S)-(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)аміну (Приклад 3, Стадія 18) (150мг, 0,272ммоль) у оцтовій кислоті (1мл) та 1,2-дихлоретані (10мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом 2 год. Додають триацетоксиборгідрид натрію (231 мг, 1,08ммоль) та перемішують протягом 3год. Розводять суміш дихлорметаном (30мл) та промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×10мл). Екстрагують об'єднані водні змиви дихлорметаном (20мл), промивають об'єднані органічні екстракти розсоллом (20мл) та сушать над безводним сульфатом натрію. Видаляють розчинники під зниженим тиском, та очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (1:2), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої

речовини (100мг, 52%): т.пл. 71-74°C з розкладом; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 1,61-1,65 (m, 2H), 2,02-2,22 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,71-2,80 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 4,22-4,40 (m, 2H), 4,89-5,10 (m, 2H), 5,55-5,60 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,65-7,70 (m, 2H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,97-7,81 (m, 2H); ESI MS m/z 701 [C₃₂H₂₉F₉N₆O₂+H]⁺; HPLC 98,3%, t_R 19,6хв.

Приклад 89

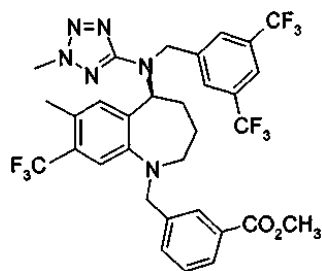
Синтез (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-бензойної кислоти



Додають 5-н. розчин гідроксиду натрію (0,5мл) до розчину метилового складного ефіру (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-бензойної кислоти (70мг, 0,100ммоль) у метанолі (1мл) та нагрівають при 60°C протягом 4год. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, підкислюють до pH 4, додаючи 2-н. розчин хлористоводневої кислоти, та екстрагують водну фазу етилацетатом (3×10мл). Промивають одержаний органічний шар водою та розсоллом (10мл кожного). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (62мг, 90%). т.пл. 95-98°C; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 1,63-1,71 (m, 2H), 1,99-2,05 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,75-2,84 (m, 1H), 2,98-3,10 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,31-4,50 (m, 2H), 4,82-5,12 (m, 2H), 5,51-5,60 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,65-7,70 (m, 2H), 7,78-7,82 (m, 1H), 8,10-8,17 (m, 2H); ESI MS m/z 687 [C₃₁H₂₇F₉N₆O₂+H]⁺; HPLC 98,1%, t_R 17,0хв.

Приклад 90

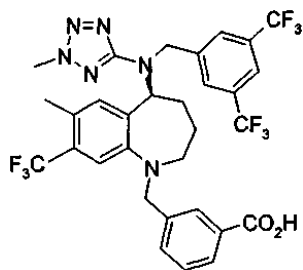
Синтез метилового складного ефіру (S)-3-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-бензойної кислоти



Додають метиловий складний ефір 3-формілбензойної кислоти (133мг, 0,815ммоль) до розчину (S)-(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)аміну (Приклад 3, Стадія 18) (150мг, 0,272ммоль) у оцтовій кислоті (1мл) та 1,2-дихлоретані (10мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом 2год. Додають триацетоксиборгідрид натрію (231мг, 1,08ммоль) та перемішують протягом 3год. Розводять суміш дихлорметаном (30мл) та промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×10мл). Екстрагують об'єднані водні змиви дихлорметаном (20мл), промивають об'єднані органічні екстракти розсолем (20мл) та сушать над безводним сульфатом натрію. Видаляють розчинники під зниженим тиском, та очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (1:2), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (101мг, 53%): т.пл. 62-65°C з розкладом; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,50-1,70 (m, 2H), 2,07-2,25 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,73-2,85 (m, 1H), 2,95-3,09 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 4,31-4,40 (m, 2H), 4,81-5,02 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,55-7,63 (m, 4H), 7,79-7,82 (m, 1H), 7,89-7,92 (m, 1H), 8,10 (s, 1H); ESI MS m/z 701 [$\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{F}_9\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$; HPLC 97,6%, t_R 19,7хв.

Приклад 91

Синтез (S)-3-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-бензойної кислоти

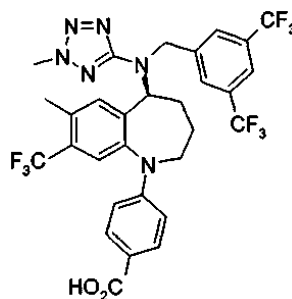


Додають 5-н. розчин гідроксиду натрію (0,5мл) до розчину метилового складного ефіру (S)-3-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-бензойної кислоти (70мг, 0,100ммоль) у метанолі (1мл) та нагрівають при 60°C протягом 4год. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, підкислюють до pH 4, додаючи 2-н. розчин

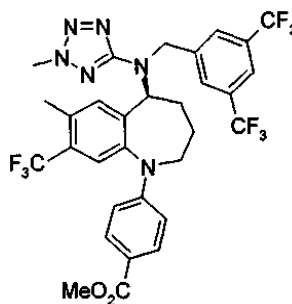
хлористоводневої кислоти, та екстрагують водну фазу етилацетатом (3×10мл). Промивають одержаний органічний шар водою та розсолем (10мл кожного). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (67мг, >99%): т.пл. 83-86°C; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,51-1,71 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,78-2,85 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,31-4,43 (m, 2H), 4,86-5,16 (m, 2H), 5,51-5,60 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,60-7,82 (m, 4H), 7,99-8,03 (m, 1H), 8,15 (s, 1H); ESI MS m/z 687 [$\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_9\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$; HPLC 97,6%, t_R 17,0хв.

Приклад 92

Синтез (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-бензойної кислоти



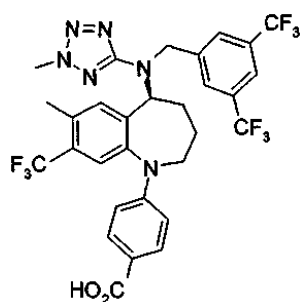
Стадія 1. Одержання метилового складного ефіру (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-бензойної кислоти



Змішують трис(дибензиліденацетон)дипаладій (0) (16мг, 0,018ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл (14мг, 0,036ммоль) та трет-бутилат натрію (43мг, 0,452ммоль) у толуолі (5мл), та продувають цю суспензію азотом при кімнатній температурі протягом 5хв. Додають (S)-(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)амін (Приклад 3, Стадія 18) (100мг, 0,181ммоль), а потім метил-4-йодбензоат (47мг, 0,181ммоль), та нагрівають цю суміш при 100°C у атмосфері азоту протягом 2год. Охолоджують суміш до кімнатної температури, розводять дихлорметаном, фільтрують через це-

літ та концентрують під зниженим тиском. Піддають залишок хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (від 20:1 до 1:2), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (50мг, 40%). т.пл. 101-105°C; TLC R_f 0,50 (3:1, гексан/етилацетат); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,72-1,89 (m, 1H), 2,00-2,32 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,99-4,09 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,69-5,33 (m, 3H), 6,68-6,73 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,62-7,72 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,96-8,05 (m, 2H); ESI MS m/z 687 [$\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_9\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$.

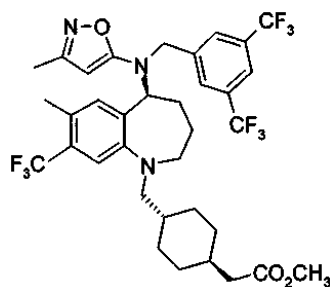
Стадія 2. Одержання (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-бензойної кислоти



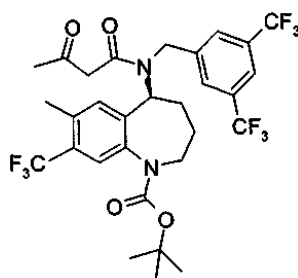
Додають 5-н. розчин гідроксиду натрію (0,5мл) до розчину метилового складного ефіру (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-бензойної кислоти (40мг, 0,058ммоль) у метанолі (1мл) та нагрівають при 60°C протягом 4год. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, підкислюють до pH 4, додаючи 2-н. розчин хлористоводневої кислоти, та екстрагують водну фазу етилацетатом (3×10мл). Промивають одержаний органічний шар водою та розсолем (10мл кожного). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (20мг, 51%). т.пл. 101-105°C; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,75-1,91 (m, 1H), 2,05-2,36 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,99-4,09 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,70-5,35 (m, 3H), 6,70-6,75 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,63-7,72 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,96-8,10 (m, 2H); ESI MS m/z 673 [$\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{F}_9\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$.

Приклад 93

Синтез метилового складного ефіру (4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-метил-ізоксазол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-октової кислоти

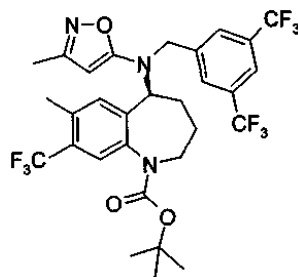


Стадія 1. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-оксо-бутирил)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



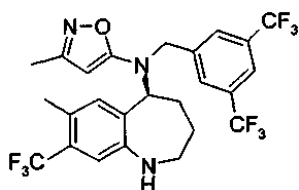
До розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-5-(3,5-біс-трифторметил-бензиламіно)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (Приклад 3, Стадія 14) (1,0г, 1,75ммоль) та 4-диметиламінопіридину (25мг, 0,21ммоль) у безводному тетрагідрофурані (10мл) при 0°C у атмосфері азоту, додають дикетен (0,147мл, 1,93ммоль). Після перемішування протягом 1,5год при 0°C, видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищують флеш-хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (від 20:1 до 1:2), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (1,12г, 97%). TLC R_f 0,40 (3:1, гексан/етилацетат); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,10-2,10 (m, 13H), 2,29 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,41-3,53 (m, 1H), 4,14-4,54 (m, 4H), 4,89-5,12 (m, 1H), 5,57-5,69 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,24-7,92 (m, 4H).

Стадія 2. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-метил-ізоксазол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



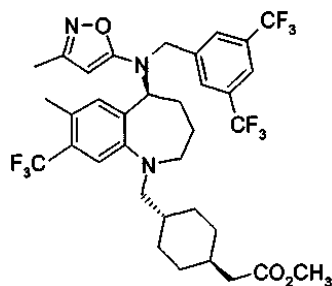
До розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-оксо-бутирил)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (600мг, 0,916ммоль) у метанолі (5мл) при 0°C, додають гідроклорид гідроксиламіну (96мг, 1,37ммоль) та ацетат натрію (3мг, 0,046ммоль). Нагрівають реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом 4год. Охолоджують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Розділяють залишок етилацетатом та розсоллом. Розділяють шари, та сушать органічну фазу над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під зниженим тиском. Очищують залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (від 20:1 до 3:1), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (100мг, 17%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,10-2,10 (m, 16H), 2,21 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,22-4,83 (m, 3H), 6,89-6,92 (m, 1H), 7,36-7,89 (m, 4H); ESI MS m/z 652 $[\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_9\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$.

Стадія 3. Одержання (S)-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-метил-ізоксазол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно]



Додають трифтороцтову кислоту (10мл) до розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-метил-ізоксазол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (140мг, 0,458ммоль) у дихлорметані (5мл) при 0°C у атмосфері азоту. Нагрівають суміш до кімнатної температури, перемішують протягом 4год та виливають у насичений водний розчин бікарбонату натрію (20мл). Екстрагують суміш дихлорметаном (20мл), та промивають об'єднані органічні екстракти розсоллом (10мл), сушать над безводним сульфатом натрію та фільтрують. Видаляють розчинник під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (90мг, 76%), яке використовують на наступній стадії без очищення: ESI MS m/z 552 $[\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_9\text{N}_3\text{O}+\text{H}]^+$.

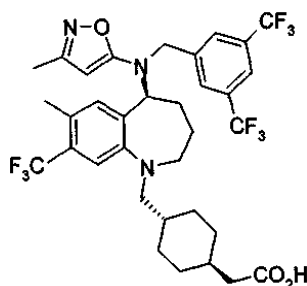
Стадія 4. Одержання метилового складного ефіру 4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-метил-ізоксазол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти



Додають метиловий складний ефір (4-форміл-циклогексил)-оцтової кислоти (68мг, 0,368ммоль) до розчину (S)-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-метил-ізоксазол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно] (80мг, 0,122ммоль) у оцтовій кислоті (0,5мл) та 1,2-дихлоретані (5мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом 2год. Додають триацетоксиборгідрид натрію (103мг, 0,488ммоль) та перемішують протягом 3год. Розводять суміш дихлорметаном (30мл) та промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2x10мл). Екстрагують об'єднані водні промивні розчини дихлорметаном (20мл), промивають об'єднані органічні екстракти розсоллом (20мл) та сушать над безводним сульфатом натрію. Видаляють розчинники під зниженим тиском, та очищують залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (1:2), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної напівтвердої речовини (73мг, 85%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 0,72-2,34 (m, 21H), 2,60-2,65 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,60-4,89 (m, 3H), 5,12-5,18 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,68-7,71 (m, 3H), 7,82 (s, 1H); ESI MS m/z 720 $[\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{F}_9\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$; HPLC 96,1%, t_R 22,1хв.

Приклад 94

Синтез 4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-метил-ізоксазол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти

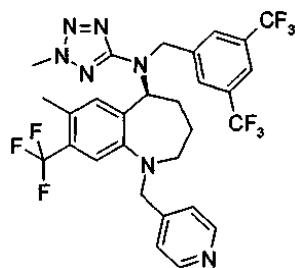


Додають 5-н. розчин гідроксиду натрію (2мл) до розчину метилового складного ефіру 4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3-метил-ізоксазол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти (63мг, 0,088ммоль) у метанолі (5мл) та нагрівають при 60°C протягом 4год. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, підкислюють до pH 4, додаючи 2-н. розчин хлористоводневої кислоти, та екстрагують водну

фазу етилацетатом (3×10мл). Промивають одержаний органічний шар водою та розсолем (10мл кожного). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженням тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (58мг, 95%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 0,78-2,45 (m, 22H), 2,63-3,10 (m, 4H), 4,61-4,82 (m, 3H), 5,12-5,19 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,12-7,33 (m, 2H), 7,62-7,81 (m, 3H); ESI MS m/z 706 [$\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{F}_9\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}$] $^+$; HPLC 96,3%, t_R 18,9хв.

Приклад 95

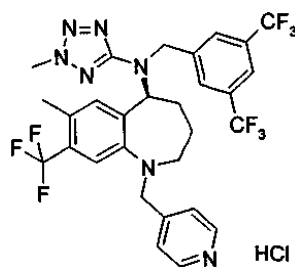
Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 19, використовуючи (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-амін (Приклад 3, Стадія 18) та замінюючи циклопентанкарбоксальдегід 4-піридин-карбоксальдегідом. MS (ES $^+$): 644 (M+H).

Приклад 96

Синтез гідрохлориду (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну

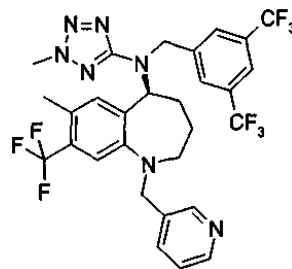


Додають 1,0-н. розчин HCl у діетиловому ефірі (0,0500мл) до розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (0,0230мг, 0,0357ммоль) у діетиловому ефірі (0,500мл), перемішують протягом 10хв. Випарюють розчинник, одержуючи вказану в заголовку сполуку. MS (ES $^+$): 644 (M+H).

Приклад 97

Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-3-ілметил-8-трифторметил-

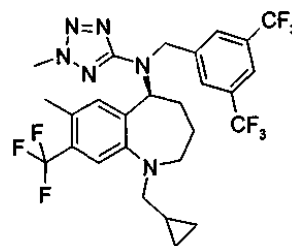
2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 19, використовуючи (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-амін (Приклад 3, Стадія 18) та замінюючи циклопентанкарбоксальдегід 3-піридин-карбоксальдегідом. MS (ES $^+$): 644 (M+H).

Приклад 98

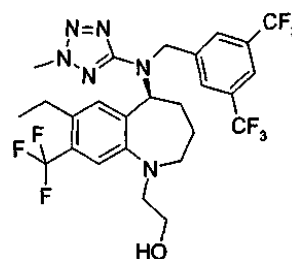
Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 19, використовуючи (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-амін (Приклад 3, Стадія 18) та замінюючи циклопентанкарбоксальдегід циклопропанкарбоксальдегідом. MS (ES $^+$): 607 (M+H).

Приклад 99

Синтез (S)-2-[5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл]-етанолу

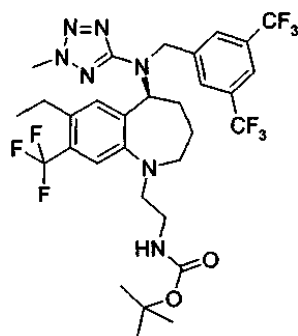


Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 33, шляхом заміни (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-

метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну (Приклад 3, Стадія 18) (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміном (Приклад 35, Стадія 1). MS (ES+): 611 (M+H).

Приклад 100

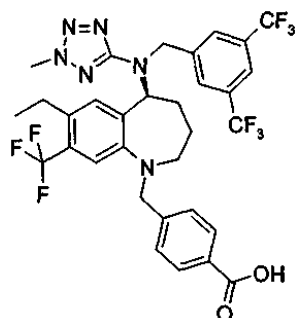
Синтез трет-бутилового складного ефіру (S)-(2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл)-етил)-карбамінової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 19, шляхом заміни (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну (Приклад 3, Стадія 18) (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміном (Приклад 35, Стадія 1) та замінюючи циклопентанкарбоксальдегід трет-бутиловим складним ефіром (2-оксо-етил)-карбамінової кислоти. MS (ES+): 710 (M+H).

Приклад 101

Синтез (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-бензойної кислоти

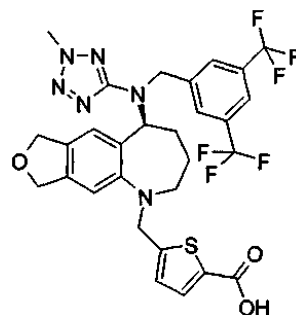


Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 19, шляхом заміни (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну (Приклад 3, Стадія 18) (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-

тетразол-5-іл)-(7-етил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміном (Приклад 35, Стадія 1), та замінюючи циклопентанкарбоксальдегід 4-карбоксібензальдегідом. MS (ES+): 701 (M+H).

Приклад 102

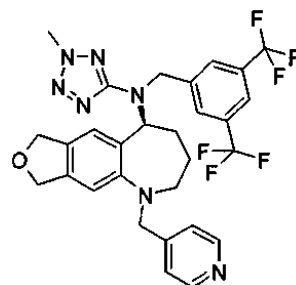
Синтез (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[f]інден-5-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти



До розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[f]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 73, Стадія 7) (0,16ммоль) у дихлоретані (5мл), додають 5-форміл-тіофен-2-карбонову кислоту (0,63ммоль), а потім оцтову кислоту (каталітична кількість). Додають NaB(OAc)₃H (0,78ммоль), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 14год. Розводять реакційну суміш дихлорметаном (10мл) та гасять водою (5мл). Відділяють одержані органічні речовини, та промивають водну фазу дихлорметаном (2x10мл). Сушать об'єднані органічні шари над Na₂SO₄, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт на силікагелі, елюючи сумішшю MeOH/DCM (1-5%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS (ES+): 651 (M-H).

Приклад 103

Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(5-піридин-4-ілметил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[f]інден-9-іл)-аміну

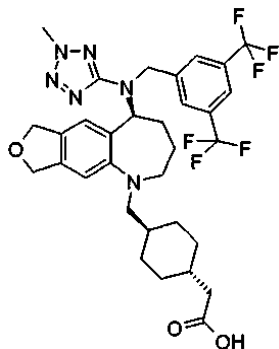


Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[f]інден-5-ілметил}-тіофен-2-

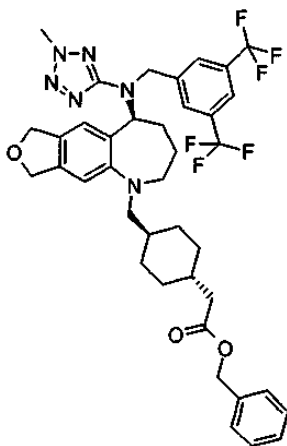
карбонової кислоти (Приклад 102), використовуючи як вихідні матеріали (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін (Приклад 73, Стадія 7) та 4-піридинкарбоксальдегід. MS (ES⁺): 604 (M+H).

Приклад 104

Синтез (S)-(4-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти



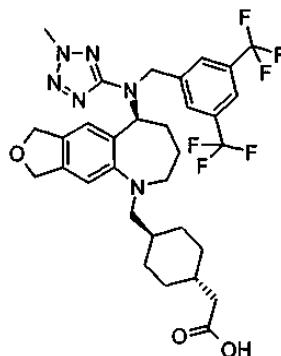
Стадія 1. Одержання бензилового складного ефіру (S)-(4-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 102), використовуючи як вихідні матеріали (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін (Приклад 73, Стадія 7) та бензиловий складний ефір (4-форміл-циклогексил)-оцтової кислоти. MS: 757 (M+H).

Стадія 2. Одержання (S)-(4-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-

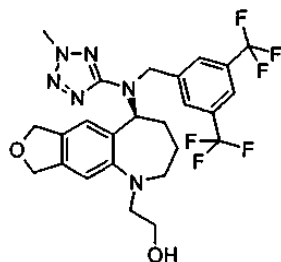
циклогепта[*f*]інден-5-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти



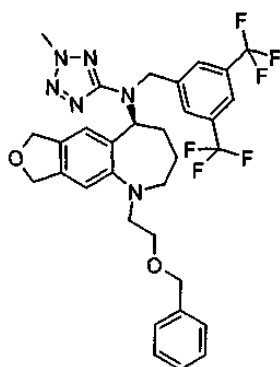
До розчину бензилового складного ефіру (S)-(4-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти (0,07ммоль) у метанолі (5мл) додають NaOH (3мл 5-н. розчину) та нагрівають до 60°C протягом 2год. Після охолодження до кімнатної температури розводять водою (20мл) та нейтралізують, використовуючи 5M розчин HCl. Екстрагують органічну фазу, використовуючи етилацетат (3×10мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS (ES⁺): 667 (M+H).

Приклад 105

Синтез (S)-2-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-іл}-етанолу

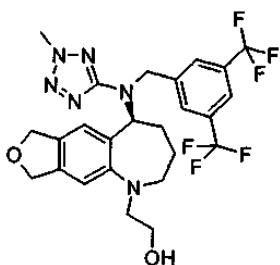


Стадія 1. Одержання (S)-[5-(2-бензилокси-етил)-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-9-іл]-[3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описану у синтезі (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 102), використовуючи як вихідні матеріали (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін (Приклад 73, Стадія 7) та бензилоксиацетальдегід.

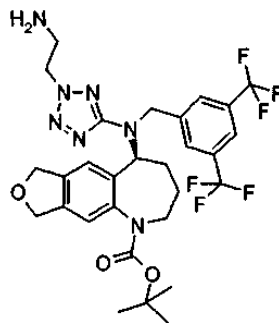
Стадія 2. Одержання (S)-2-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-іл}-етанолу



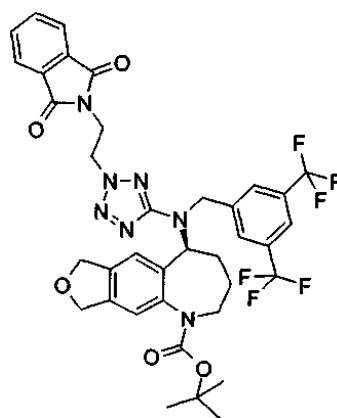
Продувають розчин (S)-[5-(2-бензилокси-етил)-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-9-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (0,14ммоль) у метанолі (20мл) азотом та додають каталітичну кількість Pd/C. Продувають одержану суміш воднем та перемішують при кімнатній температурі протягом 5год. Продувають реакційну суміш азотом, фільтрують через целіт та промивають метанолом (50мл). Видаляють розчинник у вакуумі. Хроматографують одержаний неочищений продукт на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (5-100%), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS (ES⁺): 557 (M+H).

Приклад 106

Синтез трет-бутилового складного ефіру (S)-9-[[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-карбонової кислоти

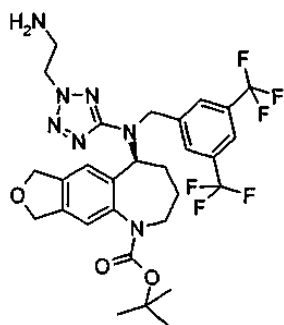


Стадія 1. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-{2-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-етил]-2H-тетразол-5-іл}-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-карбонової кислоти



До розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 72, Стадія 6) (0,84ммоль) та N-(2-гідроксіетил)фталіміду (2,51ммоль) у дихлорметані (10мл) додають трифенілфосфін (2,51ммоль), а потім краплями додають діетилазодикарбоксилат (2,51ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 14год, видаляють розчинник у вакуумі. Хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (5-50%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS (ES⁺): 772 (M+H).

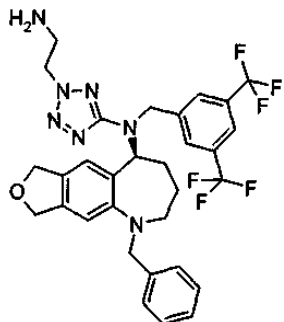
Стадія 2. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-9-[[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[*f*]інден-5-карбонової кислоти



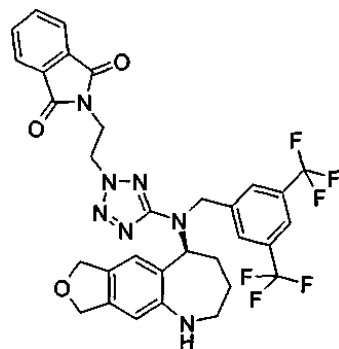
Додають гідразин-моногідрат (1,94ммоль) до розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-9-((3,5-біс-трифторметил-бензил)-{2-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-етил]-2H-тетразол-5-іл]-аміно)-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти (0,13ммоль) у метанолі (5мл). Після нагрівання суміші при 60°C протягом 4год, охолоджують її до кімнатної температури та перемішують протягом 14год. Видаляють розчинник у вакуумі. Хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (0-5%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS (ES+): 642 (M+H).

Приклад 107

Синтез (S)-[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл]-(5-бензил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміну



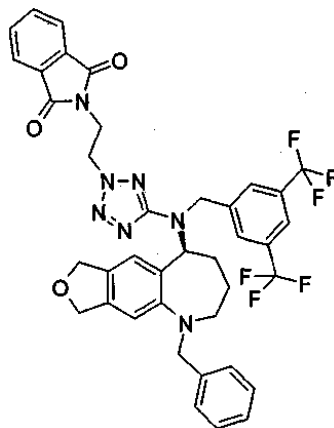
Стадія 1. Одержання (S)-2-(2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етил)-ізоіндол-1,3-діону



До розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-9-((3,5-біс-трифторметил-бензил)-{2-[2-(1,3-

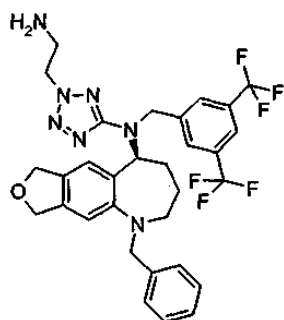
діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-етил]-2H-тетразол-5-іл]-аміно)-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 106, Стадія 1) (0,39ммоль) у дихлорметані (5мл) додають трифтороцтову кислоту (2мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3год гасять реакцію концентрованим розчином карбонату натрію, розводять дихлорметаном (20мл) та водою (20мл). Відділяють органічну фазу, та промивають водну фазу дихлорметаном (2×10мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (10-50%), і одержують вказану у заголовку проміжну сполуку у вигляді безбарвної піни. MS(ES+): 730 (M+59).

Стадія 2. Одержання (S)-2-(2-{5-[(5-бензил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміно]-тетразол-2-іл}-етил)-ізоіндол-1,3-діону



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-13,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 102), використовуючи як вихідні матеріали (S)-2-(2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етил)-ізоіндол-1,3-діон та бензальдегід. MS(ES+): 762 (M+H).

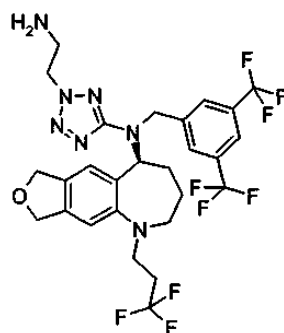
Стадія 3. Одержання (S)-[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл]-(5-бензил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі трет-бутилового складного ефіру (S)-9-[[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 106, Стадія 2), використовуючи як вихідний матеріал (S)-2-(2-{5-[(5-бензил-3,5,6Д,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміно]-тетразол-2-іл}-етил)-ізоіндол-1,3-діон. MS(ES⁺): 632 (M+H).

Приклад 108

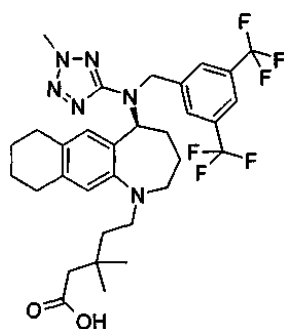
Синтез (S)-[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[5-(3,3,3-трифторпропіл)-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл]-(5-бензил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміну (Приклад 107), використовуючи як вихідні матеріали у Прикладі 107, Стадія 2, (S)-2-(2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етил)-ізоіндол-1,3-діон та 3,3,3-трифторпропіональдегід. MS(ES⁺): 638 (M+H).

Приклад 109

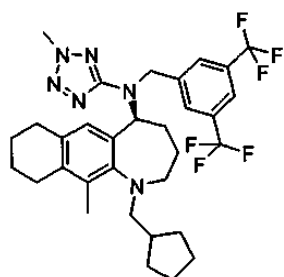
Синтез (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-2,3,4,5,7,8,9,10-октагідро-нафто[2,3-b]азепін-1-іл)-3,3-диметил-пентанової кислоти



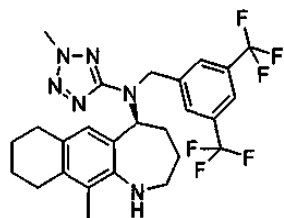
Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-іл}-3,3-диметил-пентанової кислоти (Приклад 74) шляхом заміни (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно] у Прикладі 74, Стадія 3, (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(2,3,4,5,7,8,9,10-октагідро-1H-нафто[2,3-b]азепін-5-іл)-аміно] (Приклад 77, Стадія 3). MS(ES⁺): 653 (M+H).

Приклад 110

Синтез (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-11-метил-2,3,4,5,7,8,9,10-октагідро-1H-нафто[2,3-b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]



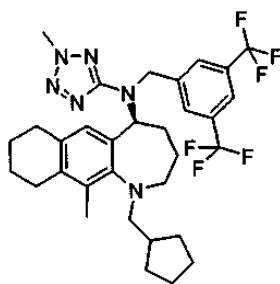
Стадія 1. Одержання (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(11-метил-2,3,4,5,7,8,9,10-октагідро-1H-нафто[2,3-b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]



До розчину (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(2,3,4,5,7,8,9,10-октагідро-1H-нафто[2,3-b]азепін-5-іл)-аміно] (Приклад 77, Стадія 3) (0,19ммоль) у дихлорметані (5мл) додають бікарбонат натрію (0,28ммоль) та метанол (2мл). Додають краплями 1,0М розчин монохлориду йоду (0,28ммоль) у дихлорметані. Після перемішування протягом 1год при кімнатній температурі гасять реакцію концентрованим вод-

ним розчином метабісульфіту натрію. Розводять дихлорметаном (20мл) та водою (20мл). Відділяють органічну фазу, та промивають водну фазу дихлорметаном (2×10мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі. Розчиняють неочищену проміжну сполуку у діоксані (5мл) та продувають азотом. До цього розчину додають ацетат паладію (0,04ммоль), дифенілфосфінофероцен (0,04ммоль), фторид цезію (0,76ммоль) та метилборну кислоту (0,76ммоль). Нагрівають суміш при 60°C протягом 4год, після чого охолоджують до кімнатної температури, та видаляють розчинники у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (5-25%), і одержують вказану в заголовку сполуку. MS(ES⁺): 539 (M+H).

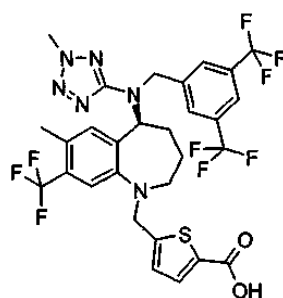
Стадія 2. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентил-метил-11-метил-2,3,4,5,7,8,9,10-октагідро-1H-нафто[2,3-b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



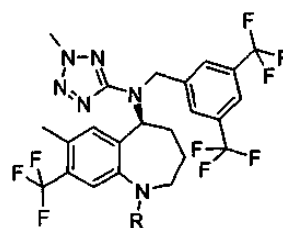
Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[г]інден-5-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 102), використовуючи як вихідні матеріали (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(11-метил-2,3,4,5,7,8,9,10-октагідро-1H-нафто[2,3-b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін та циклопентанкарбоксальдегід. MS(ES⁺): 621 (M+H).

Приклад 111

Синтез (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти



До розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну (Приклад 3, Стадія 18) (0,10ммоль) у дихлоретані (5мл), додають 5-форміл-тіофен-2-карбонову кислоту (0,4ммоль), а потім оцтову кислоту (каталітична кількість). Додають NaB(OAc)₃H (0,5ммоль), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 14год. Розводять реакційну суміш дихлорметаном (10мл) та гасять водою (5мл). Відділяють одержану органічну фазу та промивають водну фазу дихлорметаном (2×10мл). Сушать об'єднані органічні шари над Na₂SO₄, фільтрують, та видаляють розчинники у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт через силікагель, елюючи сумішшю MeOH/DCM (1-5%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS(ES⁺): 693 (M+H).



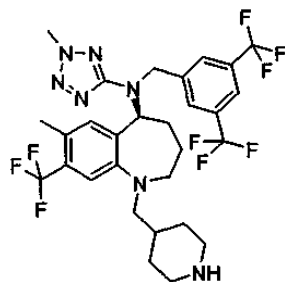
Сполуки Прикладів 112-119 одержують по суті за методиками, описаними у синтезі (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 111) шляхом заміни 5-форміл-тіофен-2-карбонової кислоти відповідним альдегідом.

Приклад №	Реагент	R
112	етиловий складний ефір 2-метил-3-оксопропіонової кислоти	етиловий складний ефір 2-метил-пропіонової кислоти
113	формальдегід	метил
114	2-тіазолкарбоксальдегід	тіазол-2-ілметил
115	1-метил-1H-імідазол-2-карбальдегід	1-метил-1H-імідазол-2-ілметил
116	бензальдегід	бензил
117	(4-форміл-феніл)-оцтова кислота	4-фенілоцтова кислота
118	4-оксо-масляна кислота	масляна кислота
119	етиловий складний ефір оксо-оцтової кислоти	етиловий складний ефір оцтової кислоти

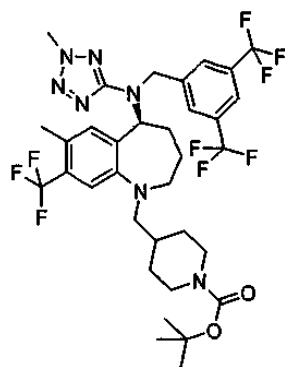
Приклад 120

Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піперидин-4-ілметил-8-трифторметил-

2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну

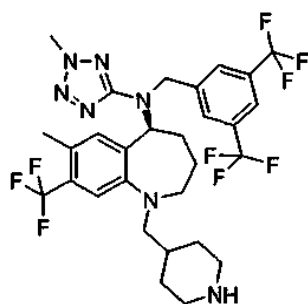


Стадія 1. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 111), використовуючи як вихідні матеріали (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)амін (Приклад 3, Стадія 18) та трет-бутиловий складний ефір 4-форміл-піперидин-1-карбонової кислоти. MS(ES⁺): 750 (M+H).

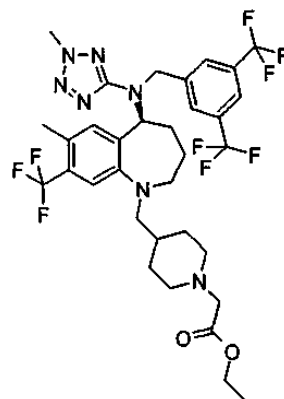
Стадія 2. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піперидин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



До розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-піперидин-1-карбонової кислоти (0,09ммоль) у дихлорметані (10мл) додають трифтороцтову кислоту (2мл). Після перемішування протягом 1год при кімнатній температурі гасять реакцію концентрованим розчином карбонату натрію (10мл) та розводять дихлорметаном (20мл) та водою (20мл). Відділяють одержану органічну фазу, та промивають водну фазу дихлорметаном (2×10мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі. Хроматографують реакційну суміш на силікагелі, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (0-5%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS(ES⁺): 650 (M+H).

Приклад 121

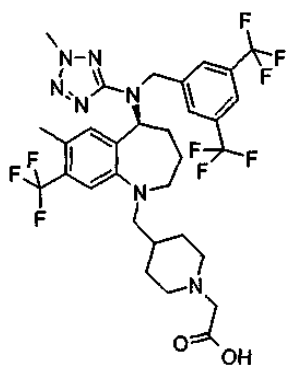
Синтез етилового складного ефіру (S)-(4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-піперидин-1-іл)-оцтової кислоти



До розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піперидин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 120) (0,18ммоль) у DMF (3мл) додають етиловий складний ефір бромцтової кислоти (0,54ммоль) та карбонат цезію (0,90ммоль). Після нагрівання реакційної суміші при 50°C протягом 30хв, охолоджують її до кімнатної температури та розводять водою (15мл) та екстрагують етилацетатом (3×10мл). Сушать об'єднані органічні фази над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (5-50%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS(ES⁺): 736 (M+H).

Приклад 122

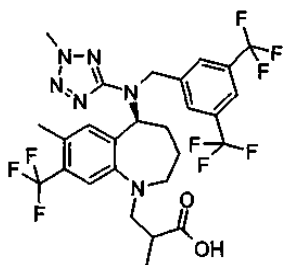
Синтез (S)-(4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-піперидин-1-іл)-оцтової кислоти



До розчину етилового складного ефіру (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-піперидин-1-іл)-оцтової кислоти (0,11ммоль) у метанолі (5мл) додають 5,0-н. розчин гідроксиду натрію (2мл). Після нагрівання при 60°C протягом 6 год охолоджують суміш до кімнатної температури та розводять водою (20мл). Екстрагують одержані органічні речовини етилацетатом (3×10мл). Сушать об'єднані органічні фази над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS(ES⁺): 708 (M+H).

Приклад 123

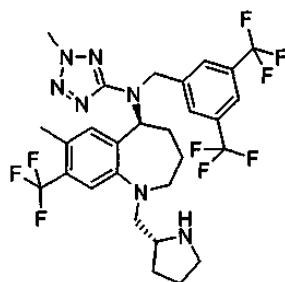
Синтез (S)-3-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-2-метил-пропіонової кислоти



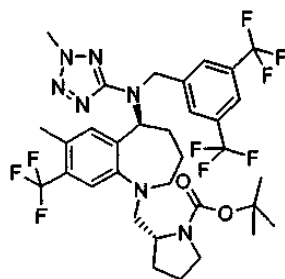
До розчину етилового складного ефіру (S)-3-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-2-метил-пропіонової кислоти (Приклад 112) (0,04ммоль) у метанолі (5мл), додають 5,0-н. розчин гідроксиду натрію (2мл). Після нагрівання при 60°C протягом 6 год охолоджують суміш до кімнатної температури та розводять водою (20мл). Екстрагують одержані органічні речовини етилацетатом (3×10мл). Сушать об'єднані органічні фази над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді суміші діастереомерів. MS(ES⁺): 639 (M+H).

Приклад 124

Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піролідин-2-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну

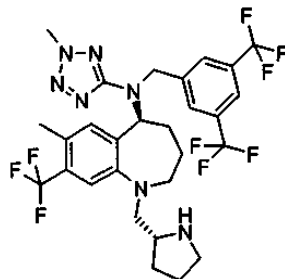


Стадія 1. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-піролідин-1-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 111), використовуючи як вихідні матеріали (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)амін (Приклад 3, Стадія 18) та трет-бутиловий складний ефір (R)-(-)-2-форміл-піролідин-1-карбонової кислоти. MS(ES⁺): 736 (M+H).

Стадія 2. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піролідин-2-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну



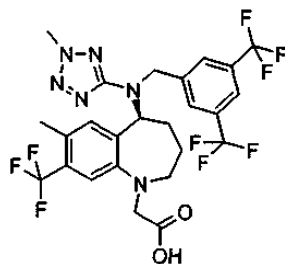
Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піперидин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-

аміну (Приклад 120, Стадія 2), використовуючи як вихідний матеріал трет-бутиловий складний ефір (S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-піролідін-1-карбонової кислоти.

MS(ES⁺): 636 (M+H).

Приклад 125

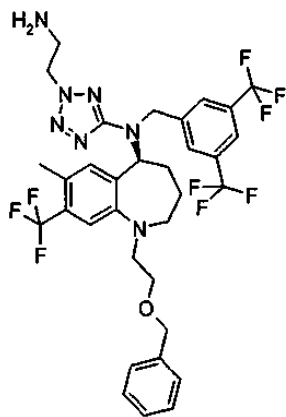
Синтез (S)-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-оцтової кислоти



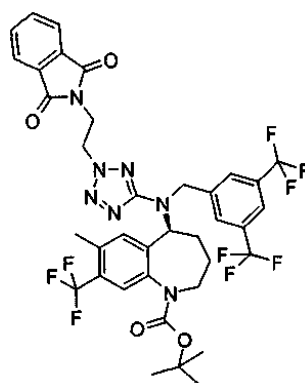
Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-3-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-2-метилпропіонової кислоти (Приклад 123), використовуючи як вихідний матеріал етиловий складний ефір (S)-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-оцтової кислоти (Приклад 119). MS(ES⁺): 611 (M+H).

Приклад 126

Синтез (S)-[2-(2-аміно-етил)-2Н-тетразол-5-іл]-[1-(2-бензилокси-етил)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміну

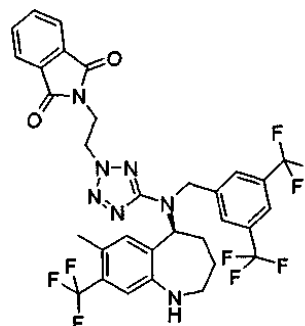


Стадія 1. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-5-((3,5-біс-трифторметил-бензил)-{2-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-етил]-2Н-тетразол-5-іл}-аміно)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною для синтезу трет-бутилового складного ефіру (S)-9-((3,5-біс-трифторметил-бензил)-{2-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-етил]-2Н-тетразол-5-іл}-аміно)-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 106, Стадія 1), використовуючи як вихідний матеріал трет-бутиловий складний ефір (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти (Приклад 3, Стадія 16). MS(ES⁺): 812 (M+H).

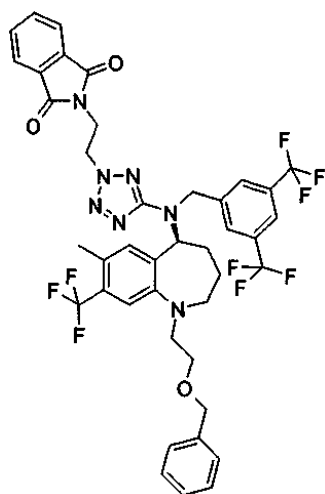
Стадія 2. Одержання (S)-2-(2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етил)-ізоіндол-1,3-діону



До розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-5-((3,5-біс-трифторметил-бензил)-{2-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-етил]-2Н-тетразол-5-іл}-аміно)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти (0,12ммоль) у дихлорметані (4мл) додають трифтороцтову кислоту (1мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1год, гасять реакцію концентрованим розчином карбонату натрію (10мл), та розводять водою (10мл) і дихлорметаном (20мл). Відділяють органічну фазу, та промивають водну фазу дихлорметаном (2×10мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS(ES⁺): 712 (M+H).

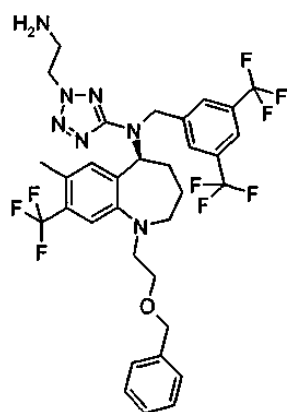
Стадія 3. Одержання (S)-2-(2-{5-[[1-(2-бензилокси-етил)-7-метил-8-трифторметил-

2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміно]-тетразол-2-іл)-етил)-ізоіндол-1,3-діон



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 111), використовуючи як вихідні матеріали (S)-2-(2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно]-тетразол-2-іл)-етил)-ізоіндол-1,3-діон та бензилокси-ацетальдегід. MS(ES⁺): 846 (M+H).

Стадія 4. Одержання (S)-[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл]-[1-(2-бензилокси-етил)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміну

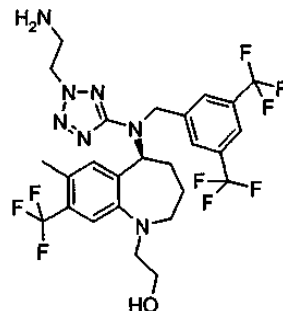


Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі трет-бутилового складного ефіру (S)-9-[[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл]-{(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміно}-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 106, Стадія 2), використовуючи як вихідний матеріал (S)-2-(2-{5-[[1-(2-бензилокси-етил)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-

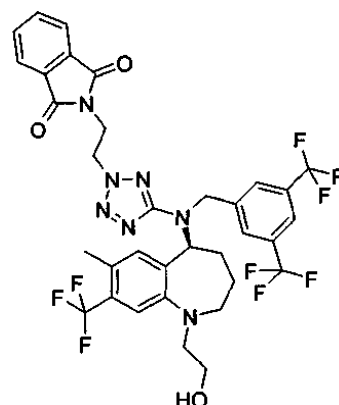
бензо[b]азепін-5-іл)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміно]-тетразол-2-іл)-етил)-ізоіндол-1,3-діон. MS(ES⁺): 716 (M+H).

Приклад 127

Синтез (S)-2-{5-[[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл]-{(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл)-етанолу

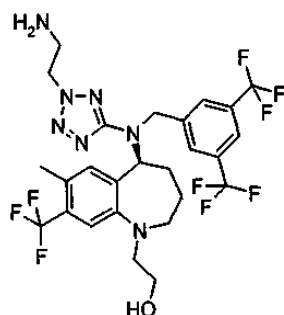


Стадія 1. Одержання (S)-2-[2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[1-(2-гідроксіетил)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно]-тетразол-2-іл)-етил]-ізоіндол-1,3-діону



До розчину (S)-2-(2-{5-[[1-(2-бензилокси-етил)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл]-{(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміно]-тетразол-2-іл)-етил)-ізоіндол-1,3-діону (Приклад 126, Стадія 3) (0,09ммоль) у метанолі (20мл) додають каталітичну кількість 10% Pd/C, після чого продувають азотом. Продувають реакційну суміш воднем за допомогою еластичної камери та перемішують в атмосфері водню (еластична камера) протягом 14год. Продувають реакційну суміш азотом та фільтрують через целіт. Збирають фільтрат, та видаляють розчинник у вакуумі. Хроматографують реакційну суміш на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (15-45%), і одержують вказану в заголовку сполуку.

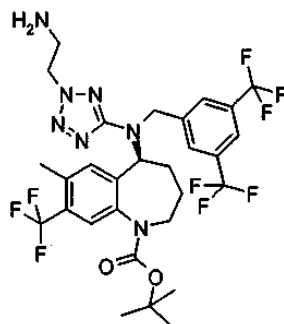
Стадія 2. Одержання (S)-2-{5-[[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл]-{(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл)-етанолу



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі трет-бутилового складного ефіру (S)-9-[[2-(2-аміноетил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 106, Стадія 2), використовуючи як вихідний матеріал (S)-2-[2-(5-((3,5-біс-трифторметил-бензил)-[1-(2-гідроксіетил)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл]-аміно)-тетразол-2-іл]-етил]-ізоіндол-1,3-діон. MS(ES⁺): 626 (M+H).

Приклад 128

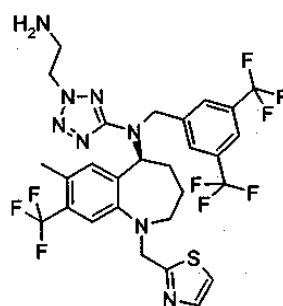
Синтез трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[[2-(2-аміноетил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методиками, описаними у синтезі трет-бутилового складного ефіру (S)-9-[[2-(2-аміноетил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 106), використовуючи як вихідний матеріал трет-бутиловий складний ефір (S)-5-[[2-(2-аміноетил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (Приклад 3, Стадія 16). MS(ES⁺): 682 (M+H).

Приклад 129

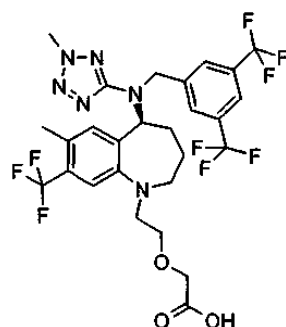
Синтез (S)-[2-(2-аміноетил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-тіазол-2-іл)метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну



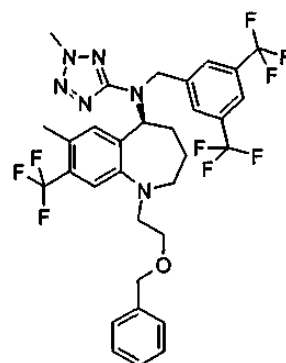
Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-[2-(2-аміноетил)-2H-тетразол-5-іл]-(5-бензил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміну (Приклад 107), використовуючи як вихідний матеріал трет-бутиловий складний ефір (S)-5-[[2-(2-аміноетил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (Приклад 3, Стадія 16) та використовуючи тіазол-2-карбоксамальдегід замість бензальдегіду. MS(ES⁺): 679 (M+H).

Приклад 130

Синтез (S)-[2-(2-аміноетил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл)-етокси)-оцтової кислоти



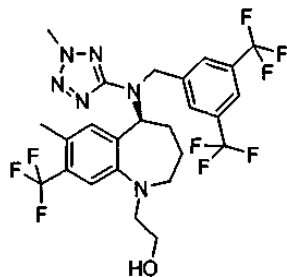
Стадія 1. Одержання (S)-[1-(2-бензилоксиетил)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-5-[[2-(2-аміноетил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (Приклад 3, Стадія 16) та використовуючи тіазол-2-карбоксамальдегід замість бензальдегіду.

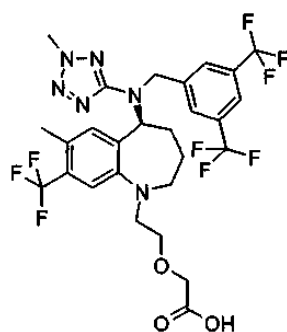
тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 102), використовуючи як вихідні матеріали (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*]азепін-5-іл)-амін (Приклад 3, Стадія 18) та бензилокси-ацетальдегід. MS(ES⁺): 687 (M+H).

Стадія 2. Одержання (S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[*b*]азепін-1-іл}-етанолу



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описану у синтезі (S)-2-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-іл}-етанолу (Приклад 105, Стадія 2), використовуючи як вихідний матеріал (S)-[1-(2-бензилокси-етил)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*]азепін-5-іл]-[3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-амін. MS(ES⁺): 597 (M+H).

Стадія 3. Одержання (S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[*b*]азепін-1-іл}-етокси)-оцтової кислоти

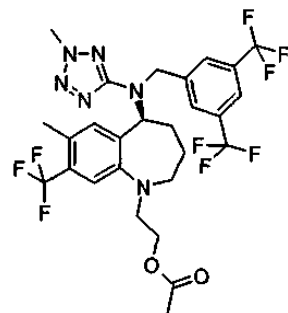


До розчину (S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[*b*]азепін-1-іл}-етанолу (0,17ммоль) у тетрагідрофурані (5мл) додають при кімнатній температурі гідрід калію (0,67ммоль). Після перемішування протягом 30хв додають бромцтову кислоту (0,25ммоль) у вигляді розчину у тетрагідрофурані (1мл). Після перемішування протягом ще 0,5год, гасять реакцію вологим тетрагідрофураном (2мл), розводять водою (1мл) та етилацетатом (5мл).

Нейтралізують реакційну суміш 5М розчином HCl, відділяють органічну фазу та промивають водним розчином етилацетату (2×5мл). Сушать об'єднані органічні фази над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт на силікагелі, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (0,5-4%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS(ES⁺): 655 (M+H).

Приклад 131

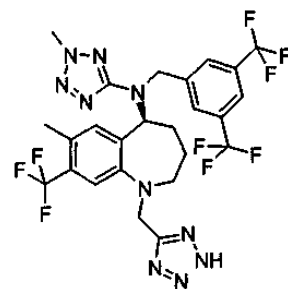
Синтез (S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[*b*]азепін-1-іл}-етилового складного ефіру оцтової кислоти



До розчину (S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[*b*]азепін-1-іл}-етанолу (Приклад 130, Стадія 2) (0,12ммоль) у дихлорметані (5мл), додають піридин (0,47ммоль), а потім ацетилхлорид (0,47ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 14год, гасять реакційну суміш водою (5мл), та розводять дихлорметаном (5мл). Відділяють органічну фазу, та промивають водну фазу дихлорметаном (2×5мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (5-40%), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS(ES⁺): 639 (M+H).

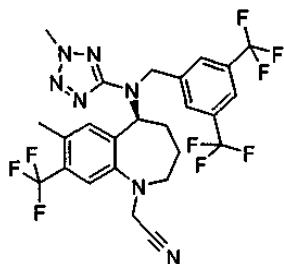
Приклад 132

Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-[7-метил-1-(2Н-тетразол-5-ілметил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[*b*]азепін-5-іл]-аміну



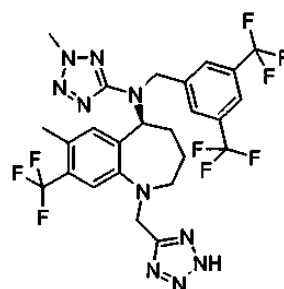
Стадія 1. Одержання (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-

іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл)-ацетонітрилу



До розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[б]азепін-5-іл)-аміну (Приклад 3, Стадія 18) (0,09ммоль) у диметилформаміді (3мл) додають бромацетонітрил (0,36ммоль) та карбонат цезію (0,36ммоль). Після перемішування при 60°C протягом 6год реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розводять водою (20мл) та етилацетатом (30мл). Відділяють органічну фазу та промивають водним розчином етилацетату (2×10мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (5-40%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS(ES⁺): 592 (M+H).

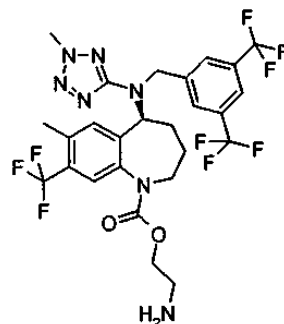
Стадія 2. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-[7-метил-1-(2H-тетразол-5-ілметил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[б]азепін-5-іл)-аміну



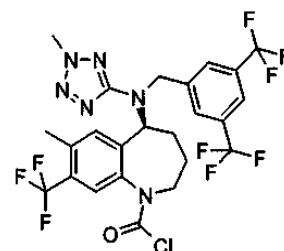
До розчину (S)-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл)-ацетонітрилу (0,1ммоль) у толуолі (6мл) додають азидотрибутилово (0,1ммоль) та нагрівають при 100°C. Після нагрівання протягом 14год суміш охолоджують до кімнатної температури та розводять етилацетатом (20мл). Промивають реакційну суміш концентрованим розчином фториду натрію (2×20мл), сушать органічну фазу над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт на силікагелі, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (0,5-5%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS(ES⁺): 633 (M+H).

Приклад 133

Синтез 2-аміно-етилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти

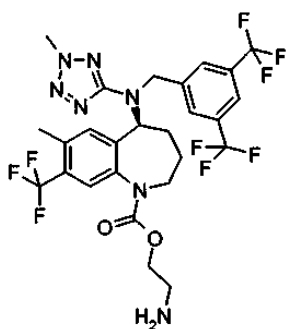


Стадія 1. Одержання (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонілхлориду



До розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[б]азепін-5-іл)-аміну (Приклад 3, Стадія 18) (0,91ммоль) у толуолі (5мл) додають фосген (0,91ммоль) у вигляді 1,93M розчину у толуолі. Далі додають краплями діізопропілетиламін (0,96ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1год, розводять реакційну суміш етилацетатом (10мл) та промивають водою (5мл). Сушать органічну фазу над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у струмені азоту. Хроматографують одержаний продукт на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (5-25%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS(ES⁺): 615 (M+H).

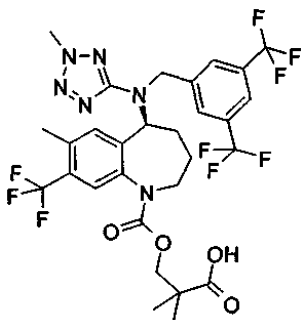
Стадія 2. Одержання 2-аміно-етилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



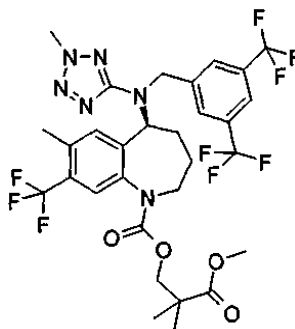
До розчину (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонілхлориду (0,08ммоль) у диметилформаміді (3мл) додають трет-бутиловий складний ефір (2-гідрокси-етил)-карбамінової кислоти (0,24ммоль) та диметиламінопіридин (0,08ммоль). Далі, додають гідрід натрію (0,24ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5год. Гасять реакцію водою (15мл), та розводять етилацетатом (10мл). Відділяють органічну фазу та промивають водним розчином етилацетату (2×10мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі. Розчиняють одержаний неочищений проміжний 2-трет-бутоксикарбоніламіно-етилловий складний ефір 5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонілової кислоти у дихлорметані (5мл) та додають трифтороцтову кислоту (2мл). Після перемішування протягом 1год гасять реакційну суміш концентрованим розчином карбонату натрію (5мл). Розводять реакційну суміш дихлорметаном (10мл) та водою (10мл). Відділяють органічну фазу, та промивають водну фазу дихлорметаном (2×10мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт на силікагелі, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (0-5%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS(ES⁺): 640 (M+H).

Приклад 134

Синтез 2-карбокси-2-метил-пропілового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонілової кислоти

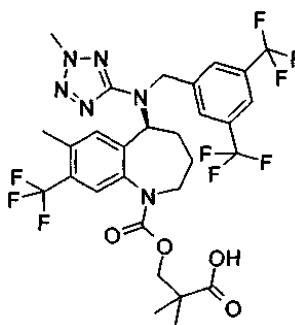


Стадія 1. Одержання 2-метоксикарбоніл-2-метил-пропілового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонілової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі 2-аміно-етилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонілової кислоти (Приклад 133), замінюючи трет-бутиловий складний ефір (2-гідрокси-етил)-карбамінової кислоти у Прикладі 133, Стадія 2, метиловим складним ефіром 3-гідрокси-2,2-диметил-пропіонової кислоти. MS(ES⁺): 711 (M+H).

Стадія 2. Одержання 2-карбокси-2-метил-пропілового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонілової кислоти

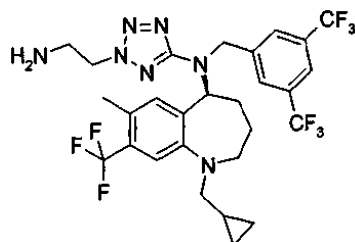


Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-3-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл)-2-метил-пропіонової кислоти (Приклад 123), використовуючи як вихідний матеріал 2-метоксикарбоніл-2-метил-пропіловий складний ефір (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонілової кислоти. MS(ES⁺): 697 (M+H).

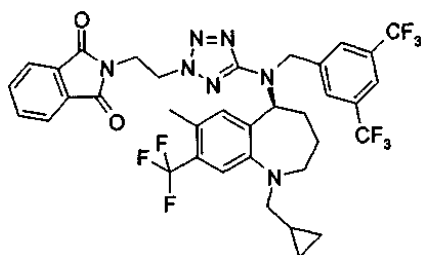
Приклад 135

Синтез (S)-[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-

циклопропілметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну

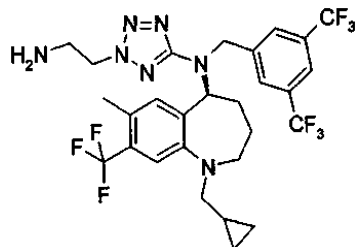


Стадія 1. Одержання (S)-2-(2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етил)-ізоіндол-1,3-діону



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 19, шляхом заміни (S)-(3,5-біс-трифторметилбензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)аміну (S)-2-(2-{5-[(3,5-біс-трифтор-метил-бензил)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етил)-ізоіндол-1,3-діоном (Приклад 126, Стадія 2), та замінюючи циклопентанкарбок-сальдегід циклопропанкарбок-сальдегідом. MS (ES+): 766 (M+H).

Стадія 2. Одержання (S)-[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну

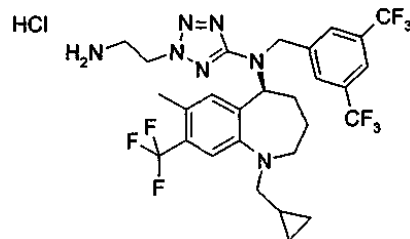


Нагрівають суміш (S)-2-(2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етил)-ізоіндол-1,3-діону (0,140г, 0,183ммоль) та гідразин-гідрату (0,114мл, 3,66ммоль) у метанолі (2мл) при 60°C протягом ночі. Випарюють розчинник. Піддають залишок хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (0-100%), і одер-

жують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (0,0700г, 60%). MS (ES+): 636 (M+H).

Приклад 136

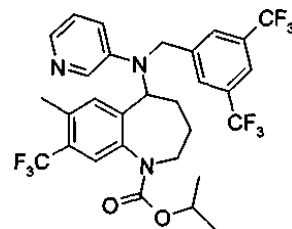
Синтез гідрохлориду (S)-[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну



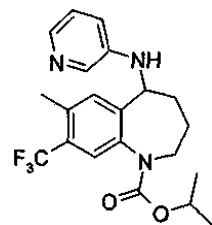
Додають 1,0-н. розчин HCl у діетиловому ефірі (0,0500мл) до розчину (S)-[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну (0,0300г, 0,0472ммоль) у діетиловому ефірі (0,500мл) і перемішують протягом 10хв. Випарюють розчинник, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку. MS (ES+): 636 (M+H).

Приклад 137

Синтез ізопропілового складного ефіру (+/-)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-піридин-3-іл-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензазепін-1-карбонової кислоти



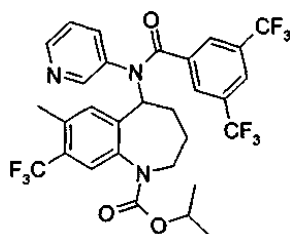
Стадія 1. Одержання ізопропілового складного ефіру (+/-)-7-метил-5-(піридин-3-іламіно)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



Завантажують ізопропіл-7-метил-5-оксо-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилат (Приклад 3, Стадія 8) (1,16г, 3,52ммоль), 3-амінопіридин (465мг, 5,10ммоль), п-толуолсульфонову кислоту (210мг, 1,10ммоль) та толуол (8,0мл) у трубку, запаюють трубку та інтенсивно перемішують суміш протягом 4 діб при

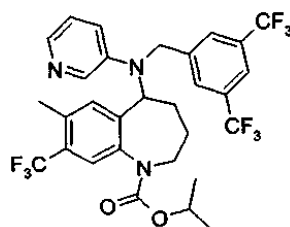
130°C. Випарюють толуол, розчиняють залишок у MeOH (10,0мл), та додають порціями боргідрид натрію (146мг, 3,86ммоль). Нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі та випарюють MeOH. Розподіляють одержаний залишок між водою (10мл) та EtOAc (10мл). Промивають одержаний органічний шар водою та розсолем (порції по 2мл кожного), сушать (MgSO₄, та концентрують. Очищують хроматографією на колонці (силікагель; градієнт від 30-70% EtOAc:гексан до 100% EtOAc), одержуючи 189мг (13%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. APCI MS m/z 408 [M+H]⁺.

Стадія 2. Одержання ізопропілового складного ефіру (+/-)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензоїл)-піридин-3-іл-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



Додають 3,5-біс(трифторметил)-бензоїлхлорид (0,220мл, 1,22ммоль) та триетиламін (0,180мл, 1,29ммоль) протягом 24год до розчину ізопропілового складного ефіру 7-метил-5-(піридин-3-іламіно)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (114мг, 0,280ммоль) у хлороформі (1,9мл) при 70°C. Дакють можливість реакційній суміші охолотитися, розводять дихлорметаном (20мл) та промивають послідовно 10% HCl, насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою, а потім розсолем. Сушать (MgSO₄), концентрують та очищують хроматографією на колонці (силікагель; 20-40% EtOAc:гексан), одержуючи 92мг (51%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. APCI MS m/z 648 [M+H]⁺.

Стадія 3. Одержання ізопропілового складного ефіру (+/-)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-піридин-3-іл-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбонової кислоти

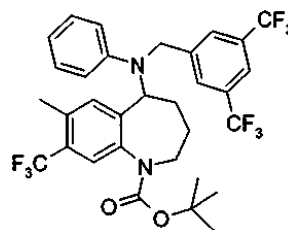


Додають розчин комплексу боран-THF у THF (1,0М, 0,2мл, 0,2ммоль) до ізопропілового складного ефіру 5-[(3,5-біс-трифторметил-бензоїл)-піридин-3-іл-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбонової кис-

лоти (90,1мг, 0,139ммоль) у THF (1,6мл). Нагрівають у запаяній трубці (70°C) протягом 14год. Додають насичений водний розчин бікарбонату натрію (5мл) та екстрагують EtOAc (3×5мл). Сушать (MgSO₄), концентрують, та очищують хроматографією на колонці (силікагель; 10%-20%-25% EtOAc:гексан), одержуючи 19мг (22%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. APCI MS m/z 634 [M+H]⁺.

Приклад 138

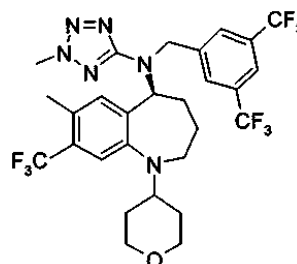
Синтез трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-феніл-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



Завантажують (S)-трет-бутил-5-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилат (Приклад 3, Стадія 14) (307мг, 0,538ммоль), трет-бутилат натрію (103мг, 1,07ммоль), бромбензол (65,0мл, 0,617ммоль), ацетат паладію (2,4мг, 0,011ммоль), Q-Phos (15,3мг, 0,022ммоль) та толуол (5,4мл) у запаявану трубку та нагрівають при 130°C протягом 24год. Гасять водою (20мл) та екстрагують EtOAc (2×20мл). Сушать (MgSO₄), концентрують, та очищують хроматографією на колонці (силікагель; 5%-10%-20% EtOAc:гексан), одержуючи 180мг (52%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. APCI MS m/z 648 [M+H]⁺.

Приклад 139

Синтез (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-(тетрагідропіран-4-іл)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]

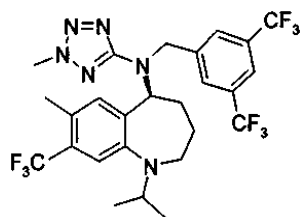


Додають порціями триацетоксиборгідрид натрію (0,153г, 0,724ммоль) до розчину (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно] (Приклад 3, Стадія 18) (0,100г, 0,181ммоль), тетрагідро-4-піранону (0,054г, 0,543ммоль) та льодяної оцтової кислоти (1мл) у ацетонітрилі (10мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом

24год. Гасять реакційну суміш насиченим розчином бікарбонату натрію (5мл) та розводять дихлорметаном (15мл). Розділяють шари, та промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію та розсолем (20мл кожного). Сушать органічний шар над сульфатом натрію, фільтрують та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (80:20), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,070г, 61%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 0,87-0,95 (m, 1H), 1,24-1,34 (m, 1H), 1,61-2,10 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,75-2,90 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,41-3,62 (m, 3H), 3,96-4,10 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,75-4,95 (m, 2H), 5,37-5,50 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,72 (s, 1H); ESI MS m/z 637 $[\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_9\text{N}_6\text{O}+\text{H}]^+$.

Приклад 140

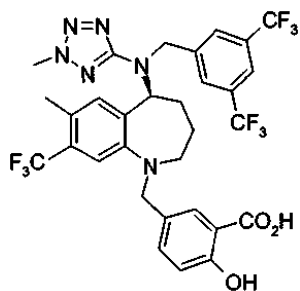
Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-ізопропіл-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



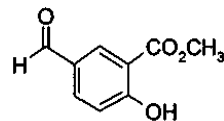
Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[7-метил-1-(тетрагідро-тран-4-іл)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 139), шляхом заміни тетрагідро-4-піранону ацетоном. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,10-1,31 (m, 6H), 1,55-1,87 (m, 2H), 1,90-2,15 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 4H), 2,78-2,90 (m, 1H), 3,00-3,13 (m, 1H), 3,64-3,80 (m, 1H), 4,14, (s, 3H), 4,72-4,93 (m, 2H), 5,32-5,43 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,71 (s, 1H); ESI MS m/z 595 $[\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_9\text{N}_6+\text{H}]^+$.

Приклад 141

Синтез (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-2-гідрокси-бензойної кислоти

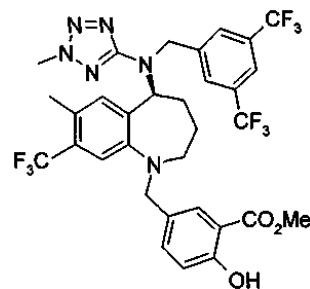


Стадія 1. Одержання метилового складного ефіру 5-форміл-2-гідрокси-бензойної кислоти



Суміш 5-форміл-2-гідрокси-бензойної кислоти (5,0г, 30,09ммоль) та концентрованої сірчаної кислоти (5мл) у метанолі (100мл) нагрівають зі зворотним холодильником протягом 24год. Охолоджують суміш до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском. Очищають одержаний залишок хроматографуванням на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (80:20), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (4,28г, 79%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 3,88 (s, 3H), 4,52 (bs, 1H), 7,05 (d, $J=8,56\text{Гц}$, 1H), 7,84 (d, $J=8,56\text{Гц}$, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,85 (s, 1H); TLC $R_f=0,34$ (гексан/етилацетат, 3:1).

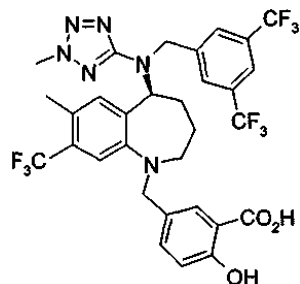
Стадія 2. Метильний складний ефір (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-2-гідрокси-бензойної кислоти



Додають порціями триацетоксиборгідрид натрію (0,115г, 0,543ммоль) до розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну (Приклад 3, Стадія 18) (0,200г, 0,362ммоль), метилового складного ефіру 5-форміл-2-гідрокси-бензойної кислоти (0,195г, 1,08ммоль) та льодяної оцтової кислоти (1мл) у ацетонітрилі (10мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом 24год. Гасять реакційну суміш насиченим розчином бікарбонату натрію (5мл) та розводять дихлорметаном (15мл). Розділяють шари, та промивають органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію та розсолем (20мл кожного). Сушать органічний шар над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (80:20), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої піни (0,155г, 60%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 10,63 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,96 (m, 2H), 5,56 (m, 1H), 4,85-4,98 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,95-

3,00 (m, 1H), 2,73-2,80 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,00-2,13 (m, 2H), 1,43-1,72 (m, 2H), 1,21-1,34 (m, 3H); ESI MS m/z 717 $[C_{32}H_{29}F_9N_6O_3+H]^+$.

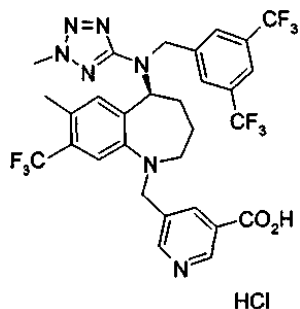
Стадія 3. Одержання (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-2-гідрокси-бензойної кислоти



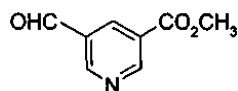
Додають 2-н. розчин гідроксиду натрію (2мл) до розчину метилового складного ефіру (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-2-гідрокси-бензойної кислоти (0,100г, 0,139ммоль) у метанолі (5мл) та нагрівають при 60°C протягом 4год. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, підкислюють до pH 4, додаючи 2-н. розчин хлористоводневої кислоти, та екстрагують водну фазу етилацетатом (3×10мл). Промивають одержаний органічний шар водою та розсолем (10мл кожного). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,076г, 78%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц) δ 1,23-1,32 (m, 2H), 1,51-1,52 (m, 2H), 1,94-2,05 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,65-2,71 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 1H), 4,10-4,21 (m, 5H), 4,76-5,03 (m, 2H), 5,50-5,61 (m, 1H), 6,68-6,89 (m, 2H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,49-7,62 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); ESI MS m/z 703 $[C_{31}H_{27}F_9N_6O_3+H]^+$.

Приклад 142

Синтез гідрохлориду (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-нікотинової кислоти

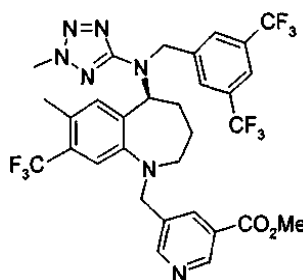


Стадія 1. Одержання метилового складного ефіру 5-форміл-нікотинової кислоти



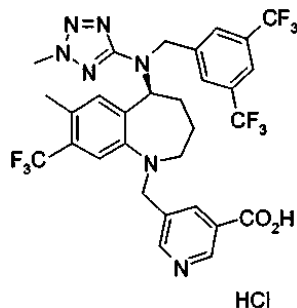
Суміш метил-5-бромнікотинату (1,0г, 4,63ммоль), триетилсилану (0,807г, 6,94ммоль), тетракіс(трифенілфосфіно)паладію(0) (0,531г, 0,460ммоль) та триетиламіну (1,03г, 10,18ммоль) у ацетонітрилі (10мл) у атмосфері газоподібного монооксиду вуглецю (20фунтів на кв. дюйм, 0,138МПа) нагрівають при 60°C протягом 5год. Охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури, а потім переносять безпосередньо на силікагель. Очищають залишок хроматографуванням на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (80:20), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді масла (0,114г, 15%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц) δ 3,90 (s, 3H), 7,35-7,50 (m, 1H), 8,32-8,42 (m, 1H), 8,77-8,90 (m, 1H), 9,23 (s, 1H); TLC R_f =0,37 (гексан/етилацетат, 4:1).

Стадія 2. Одержання метилового складного ефіру (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-нікотинової кислоти



Додають порціями триацетоксиборгідрид натрію (0,153г, 0,724ммоль) до розчину (S)-5-біс-трифторметил-бензил-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-аміну (Приклад 3, Стадія 18) (0,100г, 0,181ммоль), метилового складного ефіру 5-форміл-нікотинової кислоти (0,089г, 0,543ммоль) та льодяної оцтової кислоти (1мл) у ацетонітрилі (10мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом 24год. Гасять реакційну суміш насиченим розчином бікарбонату натрію (5мл) та розводять дихлорметаном (15мл). Розділяють шари, та промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію та розсолем (20мл кожного). Сушать органічний шар над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (80:20), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої піни (0,113г, 90%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 30МГц) δ 1,21-1,43 (m, 1H), 1,61-1,71 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,71-2,83 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,32-4,50 (m, 2H), 4,83-5,10 (m, 2H), 5,64-5,0 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,12 (s, 1H); ESI MS m/z 702 $[C_{31}H_{28}F_9N_7O_2+H]^+$.

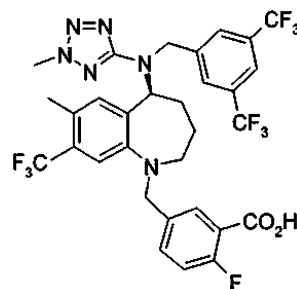
Стадія 3. Одержання гідрохлориду (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-нікотинової кислоти



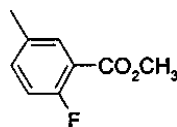
Додають 2-н. розчин гідроксиду натрію (2мл) до розчину метилового складного ефіру (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-нікотинової кислоти (0,090г, 0,128ммоль) у метанолі (5мл) та нагрівають при 60°C протягом 4год. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, підкислюють до pH 4, додаючи 2-н. розчин хлористоводневої кислоти, та екстрагують водну фазу етилацетатом (3×10мл). Промивають одержаний органічний шар водою та розсолем (10мл кожного). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,076г, 78%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 1,23-2,34 (m, 1H), 1,57-1,64 (m, 2H), 2,03-2,13 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,67-2,73 (m, 1H), 3,04-3,14 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,32-4,56 (m, 2H), 4,89-5,10 (m, 2H), 5,67-5,70 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 3H), 8,45 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,22 (s, 1H); ESI MS m/z 688 [C₃₀H₂₆F₉N₇O₂+H]⁺.

Приклад 143

Синтез (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-2-фтор-бензойної кислоти

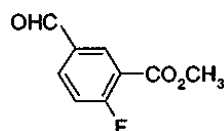


Стадія 1. Одержання метилового складного ефіру 2-фтор-5-метил-бензойної кислоти



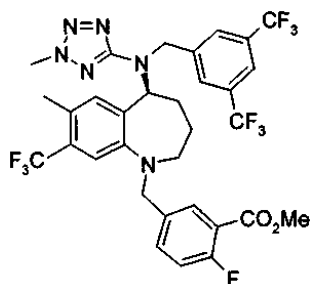
Суміш 2-фтор-5-метил-бензойної кислоти (1,0г, 6,48ммоль), йодметану (1,38г, 9,73ммоль) та карбонату калію (2,68г, 19,44ммоль) у ацетоні (20мл) нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі. Охолоджують реакційну суміш та фільтрують через целіт. Концентрують фільтрат під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної гумоподібної речовини (0,895г, 82%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 2,32 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,95-7,10 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H); TLC R_f=0,45 (гексан/етилацетат, 2:1).

Стадія 2. Одержання метилового складного ефіру 2-фтор-5-форміл-бензойної кислоти



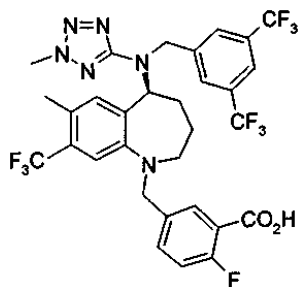
Додають N-бромсукцинімід (2,46г, 13,86ммоль) та бензоїлпероксид (0,152г, 0,630ммоль) до розчину метилового складного ефіру 2-фтор-5-метил-бензойної кислоти (1,06г, 6,30ммоль) у тетрагидрометані (50мл). Нагрівають суміш зі зворотним холодильником протягом 4год. Охолоджують суміш до кімнатної температури та промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10мл) та розсолем (10мл). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під зниженим тиском. Розчиняють одержаний залишок у диметилсульфоксиді (30мл) та нагрівають зі зворотним холодильником протягом 16год. Охолоджують суміш до кімнатної температури та розводять водою (100мл) та етилацетатом (100мл). Екстрагують водний шар етилацетатом (3×100мл). Промивають об'єднані органічні шари водою (3×100мл), а потім розсолем (100мл). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують. Очищують залишок хроматографуванням на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (80:20), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (0,228г, 20%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 3,89 (s, 3H), 7,31-7,44 (m, 1H), 8,05-8,12 (m, 1H), 8,44-8,53 (m, 1H), 10,00 (s, 1H); TLC R_f=0,65 (гексан/етилацетат, 3:1).

Стадія 3. Одержання метилового складного ефіру (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-2-фтор-бензойної кислоти



Додають порціями триацетоксиборгидрид натрію (0,153г, 0,724ммоль) до розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну (Приклад 3 Стадія 18) (0,100г, 0,181ммоль), метилового складного ефіру 2-фтор-5-форміл-бензойної кислоти (0,100г, 0,543ммоль) та льодяної оцтової кислоти (1мл) у ацетонітрилі (10мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом 24год. Гасять реакційну суміш насиченим розчином бікарбонату натрію (5мл) та розводять дихлорметаном (15мл). Розділяють шари, та промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом (20мл кожного). Сушать органічний шар над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищують залишок флеш-хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (80:20), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,120г, 92%), ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,23-1,34 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,76-2,80 (m, 1H), 2,94-3,02 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,23-4,54 (m, 2H), 4,76-5,02 (m, 2H), 5,62-5,70 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,56-7,80 (m, 2H), 7,89-7,92 (m, 1H); ESI MS m/z 719 $[\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{F}_{10}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}]^+$.

Стадія 4. Одержання (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-2-фтор-бензойної кислоти

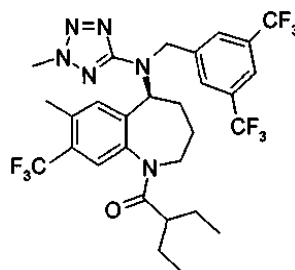


Додають 2-н. розчин гідроксиду натрію (2мл) до розчину метилового складного ефіру (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-2-фтор-бензойної кислоти (0,120г, 0,167ммоль) у метанолі (5мл) та нагрівають при 60°C протягом 4год. Потім реакційну суміш охолоджують до рН 4, додаю-

чи 2-н. розчин хлористоводневої кислоти, та екстрагують водну фазу етилацетатом (3×10мл). Промивають одержаний органічний шар водою та розсоллом (10мл кожного). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,116г, 98%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,60-1,85 (m, 2H), 2,01-2,10 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,75-2,84 (m, 1H), 2,97-3,01 (m, 1H), 4,10-4,11 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,20-4,35 (m, 2H), 4,76-5,10 (m, 2H), 5,65-5,70 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 8,10 (s, 1H); ESI MS m/z 705 $[\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{F}_{10}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}]^+$.

Приклад 144

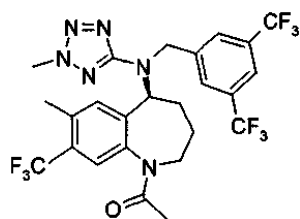
Синтез (S)-1-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-2-етил-бутан-1-ону



Додають краплями 2-етил-бутирилхлорид (0,014г, 0,108ммоль) у атмосфері азоту до охолодженого до 0°C розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну (Приклад 3, Стадія 18) (0,060г, 0,108ммоль) та піридину (0,010г, 0,108ммоль) у дихлорметані (5мл). Після перемішування протягом 1год промивають реакційну суміш насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10мл), 2-н. водним розчином хлороводню (10мл) та розсоллом (10мл). Сушать органічний шар над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли (0,075г, 98%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 0,71-2,16 (m, 16H), 2,34-2,43 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,50-2,41 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,25-4,67 (m, 2H), 6,89 (bs, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,85 (s, 1H); ESI MS m/z 651 $[\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_9\text{N}_6\text{O}+\text{H}]^+$.

Приклад 145

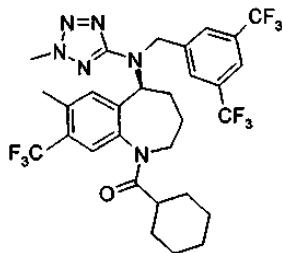
Синтез (S)-1-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-етанону



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною для одержання (S)-1-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-2-етил-бутан-1-ону (Приклад 144), шляхом заміни 2-етил-бутирилхлориду ацетилхлоридом. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 0,75-2,123 (m, 8H), 2,43 (s, 3H), 2,50-2,41 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,25-4,67 (m, 2H), 5,21-5,50 (m, 1H), 6,89 (bs, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,85 (s, 1H); ESI MS m/z 595 $[\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_9\text{N}_6\text{O}+\text{H}]^+$.

Приклад 146

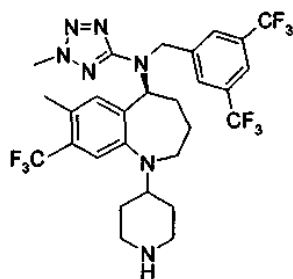
Синтез (S)-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-циклогексил-метанону



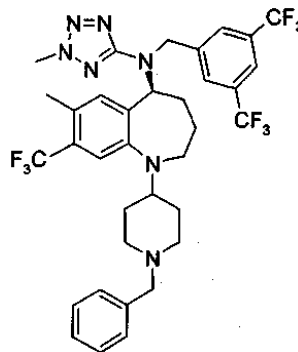
Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною для одержання (S)-1-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-2-етил-бутан-1-ону (Приклад 144), шляхом заміни 2-етил-бутирилхлориду циклогексанкарбонілхлоридом. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 0,75-2,123 (m, 16H), 2,43 (s, 3H), 2,50-2,41 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,25-4,67 (m, 2H), 5,21-5,50 (m, 1H), 6,89 (bs, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,85 (s, 1H); ESI MS m/z 663 $[\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_9\text{N}_6\text{O}+\text{H}]^+$.

Приклад 147

Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піперидин-4-іл)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну

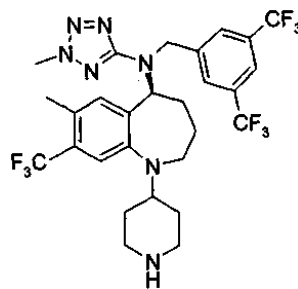


Стадія 1. Одержання (S)-[1-(1-бензил-піперидин-4-іл)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Додають порціями триацетоксиборгідрид натрію (0,153г, 0,724ммоль) до розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну (Приклад 3, Стадія 18) (0,200г, 0,362ммоль), 1-бензил-піперидин-4-ону (0,206г, 1,09ммоль) та льодяної оцтової кислоти (1мл) у ацетонітрилі (10мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом 24год. Гасять реакційну суміш насиченим розчином бікарбонату натрію (5мл) та розводять диіхлорметаном (15мл). Розділяють шари, та промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію та розсолем (20мл кожного). Сушать органічний шар над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищують залишок флеш-хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (80:20), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (0,070г, 61%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,63-2,13 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,82-3,0 (m, 3H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 4,09-4,13 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,74-4,97 (m, 2H), 5,34-5,49 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,41 (s, 5H), 7,60 (s, 2H), 7,71 (s, 1H); ESI MS m/z 726 $[\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{F}_9\text{N}_7+\text{H}]^+$.

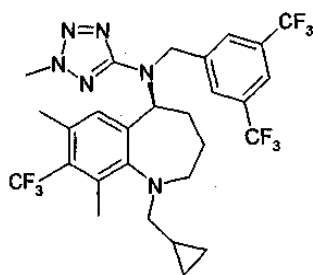
Стадія 2. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піперидин-4-іл)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



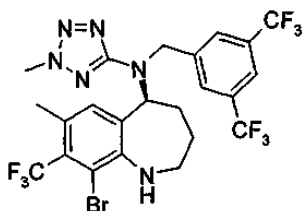
Завантажують суміш (S)-[1-(1-бензил-піперидин-4-іл)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (0,130г, 0,179ммоль) та паладію на вугіллі (10% (мас), вологий, 0,050г) у метанолі (10мл) в апарат Парра для струшування у атмосфері газоподібного водню (35фунтів на кв. дюйм, 0,241МПа) при кімнатній температурі. Через 5год фільтрують суміш через целіт, та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Очищують одержаний залишок флеш-хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (80:20), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,055г, 48%): ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,63-2,13 (m, 10H), 2,34 (s, 3H), 2,82-3,0 (m, 3H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,33-3,41 (m, 1H), 4,09-4,13 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,74-4,97 (m, 2H), 5,12 (bs, 1H), 5,34-5,49 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,71 (s, 1H); ESI MS m/z 726 [$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{F}_9\text{N}_7+\text{H}$] $^+$.

Приклад 148

Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



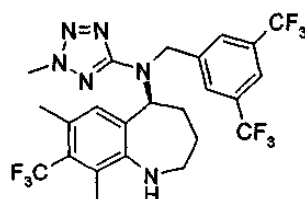
Стадія 1. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(9-бром-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Додають однією порцією N-бромсукцинімід (1,10г, 6,19ммоль) до розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)аміну (2,85г, 5,16ммоль) (Приклад 3, Стадія 18) у оцтовій кислоті (25мл) при кімнатній температурі. Перемішують протягом 2год. Випарюють розчинник під зниженим тиском. Розподіляють залишок між етилацетатом (250мл) та водним розчином Na_2CO_3 (250мл). Розділяють шари, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують. Очищують залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етила-

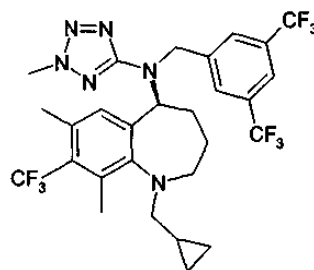
цетат/гексан (0-30%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (2,99г, 92%). MS (ES $^+$): 631, 633 (M+H).

Стадія 2. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Додають фторид цезію (2,44г, 16,1ммоль) до суміші (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(9-бром-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну та метилборної кислоти (0,820г, 13,8ммоль) у діоксані (50,0мл). Продувають суміш азотом протягом 15хв. Додають комплекс хлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) із дихлорметаном (0,290г, 0,355ммоль) у атмосфері азоту. Нагрівають реакційну суміш протягом 3год. Охолюють до кімнатної температури, а потім випарюють розчинники під зниженим тиском. Розподіляють залишок між етилацетатом (100мл) та водою (100мл). Розділяють шари, та екстрагують водну фазу додатковою кількістю етилацетату (2x50мл). Об'єднують одержані органічні шари, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують. Очищують залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (0-35%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2,16г, 83%). MS (ES $^+$): 567 (M+H).

Стадія 3. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну

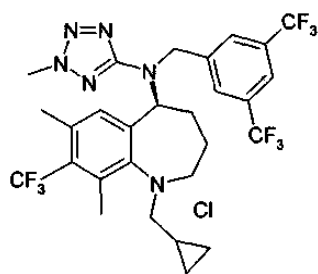


Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 3, Стадія 19, шляхом заміни циклопентанкарбоксальдегіду циклопропанкарбоксальдегідом та (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)аміну (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-8-

трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміном. MS (ES⁺): 621 (M+H).

Приклад 149

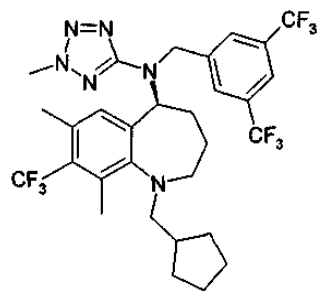
Синтез гідрохлориду (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Розчиняють (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін (Приклад 148) (0,0210г, 0,0338ммоль) у діетиловому ефірі (0,5мл). Додають розчин HCl у діетиловому ефірі (1,0-н., 0,0338мл). Випарюють розчинник, а потім розтирають залишок із гексаном, одержуючи злегка забарвлений порошок. MS (ES⁺): 621 (M+H).

Приклад 150

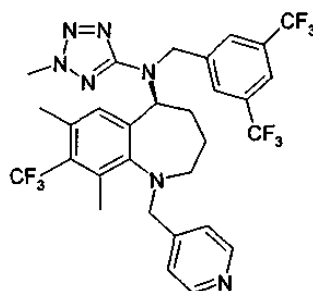
Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 148, Стадія 3, шляхом заміни циклопропанкарбосальдегіду циклопентанкарбосальдегідом. MS (ES⁺): 649 (M+H).

Приклад 151

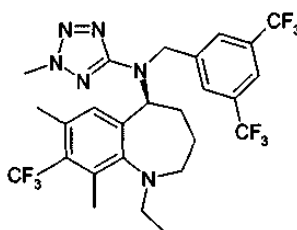
Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 148, Стадія 3, шляхом заміни циклопропанкарбосальдегіду піридин-4-карбальдегідом та 1,2-дихлоретану ацетонітрилом. MS (ES⁺): 658 (M+H).

Приклад 152

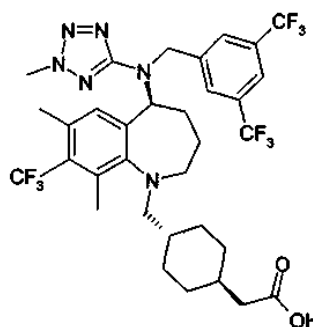
Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-етил-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



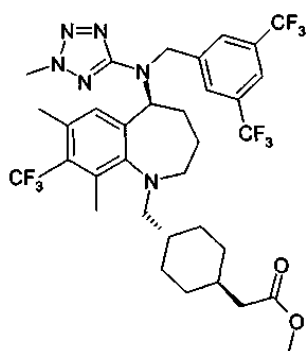
Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 148, Стадія 3, шляхом заміни циклопропанкарбосальдегіду ацетальдегідом. MS (ES⁺): 595 (M+H).

Приклад 153

Синтез (S)-(4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти

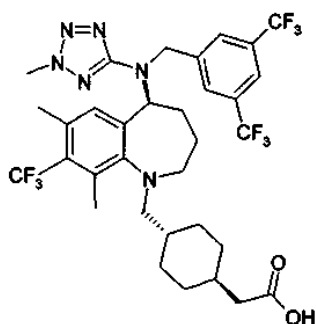


Стадія 1. Одержання метилового складного ефіру (S)-(4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 148, Стадія 3, шляхом заміни циклопропанкарбоксальдегіду метиловим складним ефіром (4-форміл-циклогексил)-оцтової кислоти. MS (ES⁺): 735 (M+H).

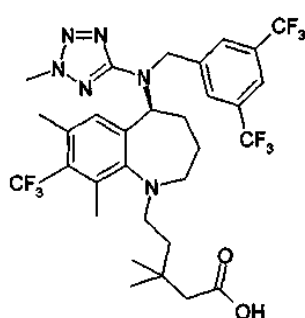
Стадія 2. Одержання (S)-(4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти



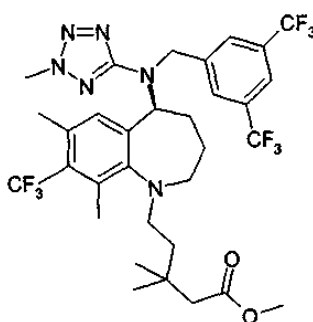
Суміш метилового складного ефіру (S)-(4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти (0,0950г, 0,129ммоль) та 5,0-н. розчину NaOH (1мл) у метанолі (2мл) нагрівають зі зворотним холодильником протягом 2год. Випарюють розчинники та знову розчиняють у воді (10мл). Доводять до pH=7, додаючи 2,0-н. розчин HCl. Екстрагують етилацетатом (2×10мл). Об'єднують органічні шари, сушать над безводним сульфатом натрію та фільтрують. Видаляють розчинник під зниженим тиском. Піддають залишок хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (0-100%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,0620г, 67%). MS (ES⁺): 721 (M+H); 719 (M-H).

Приклад 154

Синтез (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-3,3-диметил-пентанової кислоти

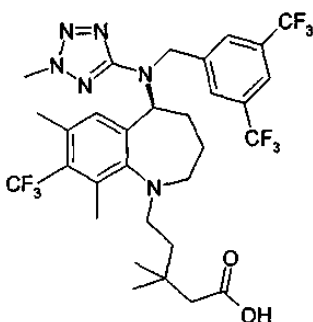


Стадія 1. Одержання метилового складного ефіру (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-3,3-диметил-пентанової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 148, Стадія 3, шляхом заміни циклопропанкарбоксальдегіду метиловим складним ефіром 3,3-диметил-5-оксопентанової кислоти. MS (ES⁺): 709 (M+H).

Стадія 2. Одержання (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-3,3-диметил-пентанової кислоти

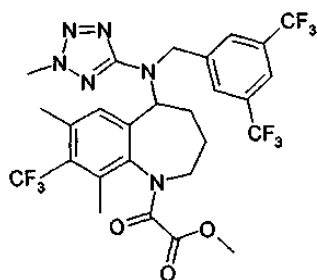


Суміш метилового складного ефіру (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-3,3-диметил-пентанової кислоти (0,120г, 0,169ммоль) та 5,0-н. розчину NaOH (1мл) у метанолі (5мл) нагрівають зі зворотним холодильником протягом 2год. Випарюють розчинники, та знову розчиняють у воді (10мл). Доводять до pH=4, додаючи 4,0-н. розчин HCl. Екстрагують етилацетатом (2×10мл). Об'єднують одержані органічні ша-

ри, сушать над безводним сульфатом натрію та фільтрують. Видаляють розчинники під зниженим тиском. Піддають залишок хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (0-100%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,104г, 88%). MS (ES+): 695 (M+H); 693 (M-H).

Приклад 155

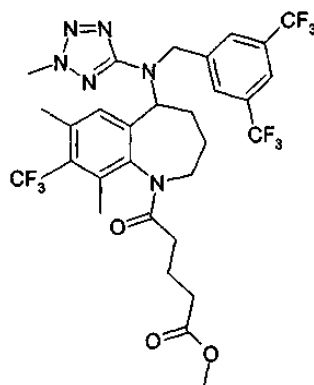
Синтез метилового складного ефіру (S)-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-оксо-оцтової кислоти



Розчиняють (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-амін (Приклад 148, Стадія 2) (0,200г, 0,353ммоль) у дихлорметані (4мл), охолоджують розчин на льодо-водяній бані. Додають піридин (0,143мл, 1,77ммоль), а потім краплями метиловий складний ефір хлор-оксо-оцтової кислоти (0,162мл, 1,77ммоль). Нагрівають реакційну суміш до кімнатної температури та перемішують протягом ночі. Розводять реакційну суміш додатковою кількістю дихлорметану (10мл), та промивають водним розчином NaHCO_3 (10мл). Піддають водний шар зворотній екстракції дихлорметаном (10мл). Об'єднують одержані органічні шари, сушать над безводним сульфатом натрію та фільтрують. Видаляють розчинник під зниженим тиском. Піддають залишок хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (0-30%), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,187г, 81%). MS (ES+): 653 (M+H).

Приклад 156

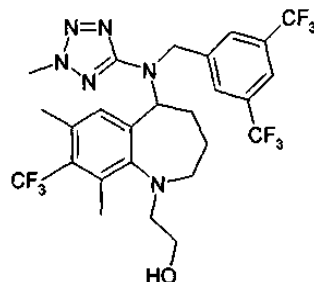
Синтез метилового складного ефіру (S)-5-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-5-оксо-пентанової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 155, шляхом заміни метилового складного ефіру хлор-оксо-оцтової кислоти метиловим складним ефіром 4-хлоркарбоніл-масляної кислоти. MS (ES+): 695 (M+H).

Приклад 157

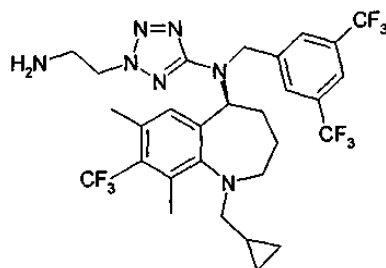
Синтез (S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-етанолу



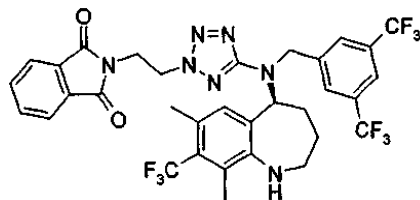
Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у Прикладі 33, шляхом заміни (3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну (3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміном. MS (ES+): 611 (M+H).

Приклад 158

Синтез (S)-[2-(2-аміно-етил)-2Н-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну

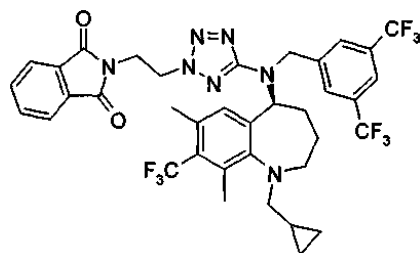


Стадія 1. Одержання (S)-2-(2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етил)-ізоіндол-1,3-діону



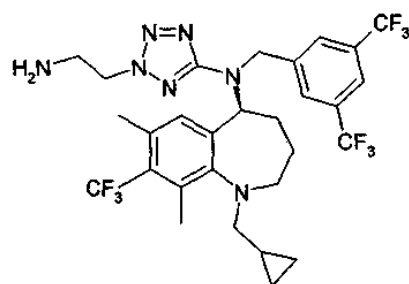
Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 148, Стадії 1 та 2, шляхом заміни (3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну 2-(2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етил)-ізоіндол-1,3-діоном (Приклад 126, Стадія 2). MS (ES⁺): 726 (M+H).

Стадія 2. Одержання (S)-2-(2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етил)-ізоіндол-1,3-діону



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Прикладі 148, Стадія 3, шляхом заміни (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (S)-2-(2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етил)-ізоіндол-1,3-діоном. MS (ES⁺): 780 (M+H).

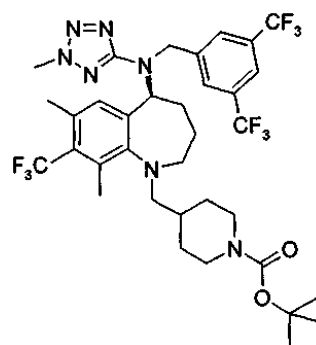
Стадія 3. Одержання (S)-[2-(2-аміно-етил)-2H-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну



Нагрівають суміш (S)-2-(2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етил)-ізоіндол-1,3-діону (0,175г, 0,224ммоль) та гідрозин-гідрату (0,1мл) у метанолі (2,0мл) при 60°C протягом ночі. Охолоджують до кімнатної температури. Видаляють осад фільтруванням, та випарюють розчинники, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,143г, 98%). MS (ES⁺): 650 (M+H).

Приклад 159

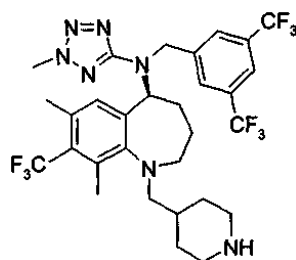
Синтез (S)-трет-бутил-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-1-ілметил}-піперидин-1-карбоксилату



Додають порціями триацетоксиборгідрид натрію (0,374г, 1,76ммоль) до розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 148, Стадія 2) (0,250г, 0,441ммоль), трет-бутил-4-формілпіперидин-1-карбоксилату (0,282г, 1,32ммоль) та льодяної оцтової кислоти (0,2мл) у 1,2-дихлоретані (3мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом 24год. Гасять реакційну суміш насиченим розчином бікарбонату натрію (5мл) та розводять дихлорметаном (15мл). Розділяють шари, та промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію та розсолом (20мл кожного). Сушать органічний шар над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (80:20), і одержують вказану в заголовку сполуку білої крихкої піни (0,272г, 81%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц) δ 0,87-1,14 (m, 3H), 1,24-1,34 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,61-1,97 (m, 7H), 2,30-2,33 (m, 6H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,86-2,89 (m, 2H), 2,95-3,11 (m, 1H), 3,25-3,28 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,81-4,88 (m, 1H), 5,21 (br s, 1H), 5,60 (br s, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,77 (s, 3H); ESI MS m/z 764 [C₃₅H₄₂F₉N₇O₂+H]⁺.

Приклад 160

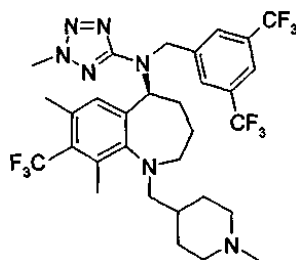
Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-1-піперидин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Повільно додають трифтороцтову кислоту (1,7мл) до розчину (S)-трет-бутил-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[б]азепін-1-ілметил}-піперидин-1-карбоксилату (Приклад 159) (0,251г, 0,329ммоль) у дихлорметані (4мл) при 0°C у атмосфері азоту та перемішують протягом 4,5год. Виливають реакційну суміш у насичений бікарбонат натрію (25мл) та розводять дихлорметаном (15мл). Розділяють шари, та екстрагують водний шар дихлорметаном (10мл). Об'єднують одержані органічні шари, промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (25мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол/концентрований гідроксид амонію (90:10:1), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої крихкої піни (0,028г, 72%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500МГц) δ 1,15-1,70 (m, 4H), 1,83-2,06 (m, 7H), 2,33-2,35 (m, 9H), 2,76-3,03 (m, 5H), 3,24 (br s, 1H), 4,13 (m, 3H), 4,80-4,87 (m, 1H), 5,14 (br s, 1H), 5,58 (br s, 1H), 6,58 (m, 1H), 7,77-7,78 (m, 3H); ESI MS m/z 678 [$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{F}_9\text{N}_7+\text{H}$] $^+$.

Приклад 161

Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[7,9-диметил-1-(1-метилпіперидин-4-ілметил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл]-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну

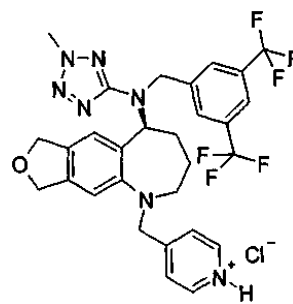


Додають льодяну оцтову кислоту (0,25мл) протягом 25хв до розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-1-піперидин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 160) (0,038г, 0,057ммоль), 37% водного розчину формальдегіду (0,014мл, 0,189ммоль) та ціанборгідриду натрію (0,011г, 0,172ммоль) у ацетонітрилі (2,5мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом 18год. Розводять реакційну суміш дих-

лорметаном (20мл) та промивають 2-н. розчином гідроксиду натрію та розсолем (10мл кожного). Сушать органічний шар над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол/концентрований гідроксид амонію (90:10:1), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої крихкої піни (0,028г, 72%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500МГц) δ 1,15-1,70 (m, 4H), 1,83-2,06 (m, 7H), 2,33-2,35 (m, 9H), 2,76-3,03 (m, 5H), 3,24 (br s, 1H), 4,13 (m, 3H), 4,80-4,87 (m, 1H), 5,14 (br s, 1H), 5,58 (br s, 1H), 6,58 (m, 1H), 7,77-7,78 (m, 3H); ESI MS m/z 678 [$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{F}_9\text{N}_7+\text{H}$] $^+$.

Приклад 162

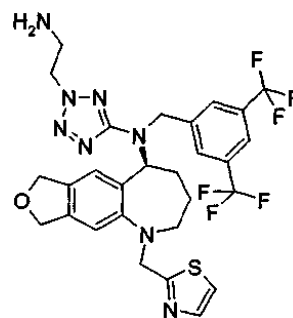
Синтез гідрохлориду (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(5-піридин-4-ілметил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-аміну



До розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(5-піридин-4-ілметил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-аміну (Приклад 103) у діетиловому ефірі додають HCl у вигляді 1,0М розчину у діетиловому ефірі. Видаляють розчинник у повільному струмені азоту, а потім у вакуумі, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини. MS (ES $^+$): 580 (M+H).

Приклад 163

Синтез (S)-[2-(2-аміно-етил)-2Н-тетразол-5-іл]-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-тіазол-2-ілметил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-аміну



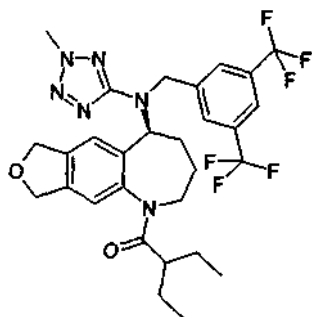
Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-[2-(2-аміно-етил)-2Н-тетразол-5-іл]-(5-бензил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(3,5-біс-трифторметил-

бензил)-аміну (Приклад 107), використовуючи як вихідний матеріал (S)-2-(2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-аміно]-тетразол-2-іл}-етил)-ізоіндол-1,3-діон (Приклад 107, Стадія 1) та замінюючи бензальдегід у Прикладі 107,

Стадія 2, тiazол-2-карбальдегідом. MS (ES⁺): 637 (M-H).

Приклад 164

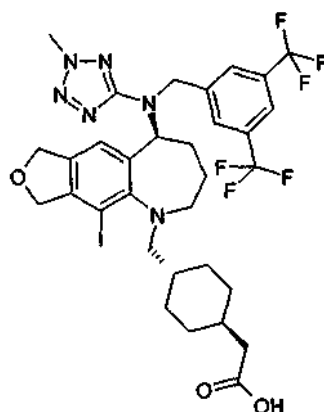
Синтез (S)-1-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-5-іл}-2-етил-бутан-1-ону



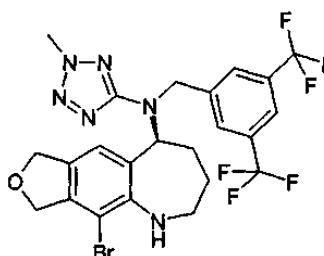
Додають піридин (0,35ммоль), а потім 2-етил-бутирилхлорид (0,35ммоль) до розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 73, Стадія 7) (0,17ммоль) у дихлорметані (3мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 14год розводять реакційну суміш дихлорметаном (10мл), а потім водою (10мл). Відділяють органічну фазу, та промивають водну фазу дихлорметаном (2×10мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі. Хроматографують одержаний неочищений продукт на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (10-50%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS (ES⁺): 611 (M+H).

Приклад 165

Синтез (S)-4-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-5-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти

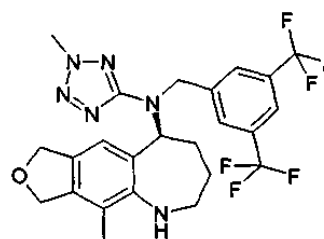


Стадія 1. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(4-бром-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



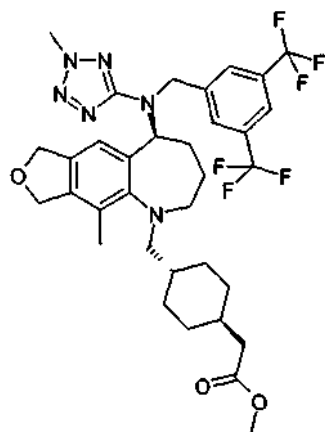
До розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 73, Стадія 7) (2,64ммоль) у хлороформі (20мл) додають N-бромсукцинімід (2,9ммоль) разом із бікарбонатом натрію (5,28ммоль). Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 20хв додають воду (20мл), та розводять суміш дихлорметаном (20мл). Відділяють одержану органічну фазу та промивають водну фазу дихлорметаном (2×10мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинник у вакуумі. Хроматографують неочищену проміжну сполуку на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини. MS (ES⁺): 593 (M+H).

Стадія 2. Одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



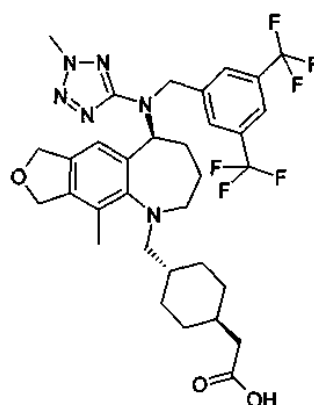
До розчину (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(4-бром-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (2,16ммоль) у діоксані (150мл) додають хлорид біс(дифенілфосфінофероцен)паладію(II) (0,22ммоль), а потім фторид цезію (9,32ммоль) та метилборну кислоту (6,48ммоль). Нагрівають суміш у атмосфері азоту при 95°C. Після нагрівання протягом 2год охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури та розводять етилацетатом (50мл) та водою (50мл). Відділяють одержану органічну фазу, та промивають водну фазу етилацетатом (2×20мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники у вакуумі. Хроматографують одержаний неочищений продукт на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (10-45%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини. MS (ES+): 527 (M+H).

Стадія 3. Одержання метилового складного ефіру (S)-(4-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 102), використовуючи як вихідний матеріал (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін та замінюючи 5-форміл-тіофен-2-карбонову кислоту метиловим складним ефіром (4-форміл-циклогексил)-оцтової кислоти.

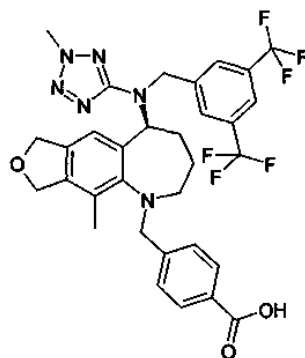
Стадія 4. Синтез (S)-4-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти



До розчину метилового складного ефіру (S)-(4-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти (0,15ммоль) у метанолі (5мл) додають 5-н. розчин гідроксиду натрію (3мл). Нагрівають суміш при 60°C протягом 2год, після чого охолоджують до кімнатної температури та розводять водою (20мл). Нейтралізують реакційну суміш 5M розчином HCl, та екстрагують одержану органічну фазу етилацетатом (3×10мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники у вакуумі. Хроматографують одержаний продукт на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (10-70%), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. MS (ES+): 681 (M+H).

Приклад 166

Синтез (S)-4-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-ілметил}-бензойної кислоти

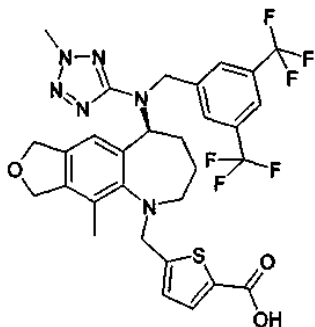


Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-4-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-5-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти (Приклад 165), використовуючи як вихідний матеріал (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[*f*]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін та замінюючи метиловий складний ефір (4-форміл-циклогексил)-оцтової кислоти у Прикла-

ді 165, стадія 3, метиловим складним ефіром 4-форміл-бензойної кислоти. MS (ES+): 661 (M+H).

Приклад 167

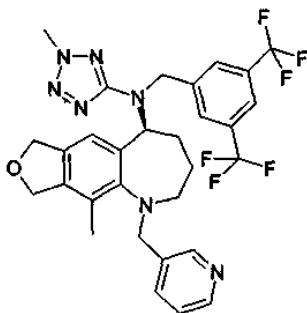
Синтез (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-4-метил-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-(4-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти (Приклад 165), використовуючи як вихідний матеріал (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін та замінюючи метиловий складний ефір (4-форміл-циклогексил)-оцтової кислоти у Прикладі 165, Стадія 3, 5-форміл-тіофен-2-карбоновою кислотою. MS (ES+): 665 (M+H).

Приклад 168

Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(4-метил-5-піридин-3-іл-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну

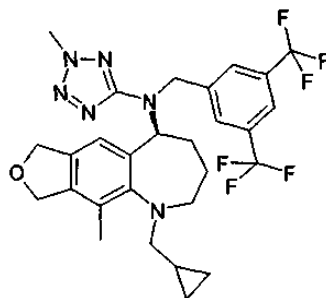


Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 102), використовуючи як вихідний матеріал (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін (Приклад 165, Стадія 2) та за-

мінюючи 5-форміл-тіофен-2-карбонову кислоту піридин-3-карбальдегідом. MS (ES+): 618 (M+H).

Приклад 169

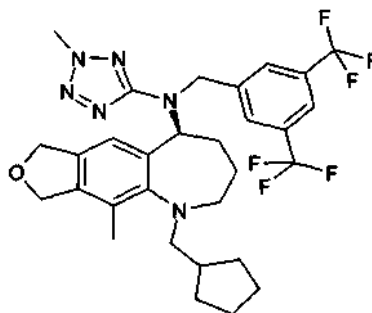
Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-циклопропілметил-4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 102), використовуючи як вихідний матеріал (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін (Приклад 165, Стадія 2) та замінюючи 5-форміл-тіофен-2-карбонову кислоту циклопропанкарбоксальдегідом. MS (ES+): 581 (M+H).

Приклад 170

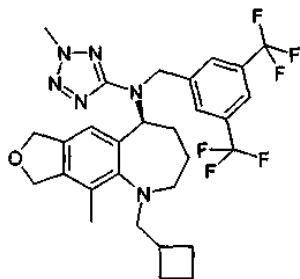
Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-циклопентилметил-4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методиками, описаними у синтезі (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-5-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 102), використовуючи як вихідний матеріал (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклогепта[f]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін (Приклад 165, Стадія 2) та замінюючи 5-форміл-тіофен-2-карбонову кислоту циклопентанкарбоксальдегідом. MS (ES+): 609 (M+H).

Приклад 171

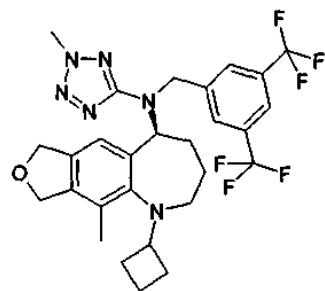
Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-циклобутилметил-4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-5-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 102), використовуючи як вихідний матеріал (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін (Приклад 165, Стадія 2) та замінюючи 5-форміл-тіофен-2-карбонову кислоту циклобутанкарбоксальдегідом. MS (ES⁺): 595 (M+H).

Приклад 172

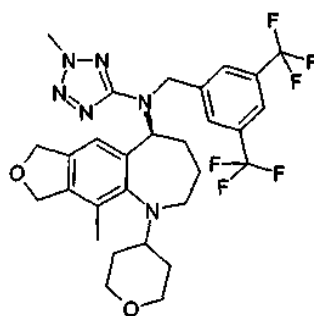
Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-циклобутил-4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-5-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 102), використовуючи як вихідний матеріал (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін (Приклад 165, Стадія 2) та замінюючи 5-форміл-тіофен-2-карбонову кислоту циклобутаном. MS (ES⁺): 581 (M+H).

Приклад 173

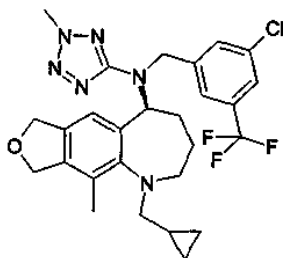
Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[4-метил-5-(тетрагідропіран-4-іл)-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



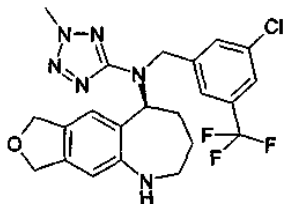
Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-5-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 102), використовуючи як вихідний матеріал (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-амін (Приклад 165, Стадія 2) та замінюючи 5-форміл-тіофен-2-карбонову кислоту тетрагідропіран-4-оном. MS (ES⁺): 611 (M+H).

Приклад 174

Синтез (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(5-циклопропілметил-4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



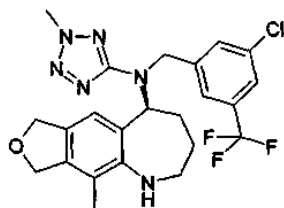
Стадія 1. Одержання (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною для одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1H-2-окса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 73) шляхом заміни 3-хлор-5-трифторметил-бензальдегіду у Прикладі 73, Стадія 4, 3,5-біс-трифторметилбензальдегідом. MS (ES⁺): 579 (M+H).

Стадія 2. Одержання (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(4-метил-3,5,6,7,8,9-

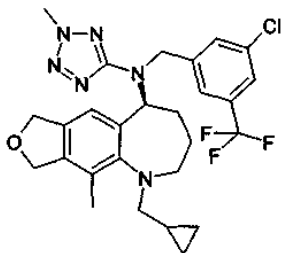
гексагідро-1Н-2-окса-5-аза-циклопента[г]інден-9-іл)-
(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною для одержання (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-2-окса-5-аза-циклопента[г]інден-9-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 165, Стадії 1 та 2), використовуючи як вихідний матеріал (S)-(3-Хлор-5-трифторметил-бензил)-(3,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-2-окса-5-аза-циклопента[г]інден-9-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-амін. MS

(ES⁺): 491 (M-H).

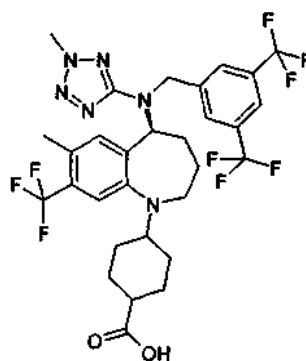
Стадія 3. Одержання (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(5-циклопропілметил-4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-2-окса-5-аза-циклопента[г]інден-9-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну



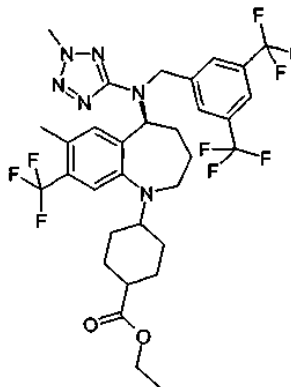
Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)5-{9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-1,3,6,7,8,9-гексагідро-2-окса-5-аза-циклопента[г]інден-5-ілметил}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 102), використовуючи як вихідний матеріал (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(4-метил-3,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-2-окса-5-аза-циклопента[г]інден-9-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-амін та замінюючи 5-форміл-тіофен-2-карбонову кислоту циклопропан-карбоксальдегідом. MS (ES⁺): 547 (M+H).

Приклад 175

Синтез (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-циклогексанкарбонової кислоти

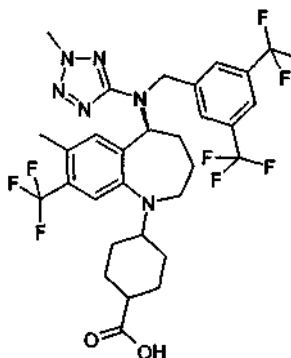


Стадія 1. Одержання етилового складного ефіру (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-циклогексанкарбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміну (Приклад 3, стадія 19), шляхом заміни циклопентан-карбоксальдегіду етиловим складним ефіром 4-оксо-циклогексанкарбонової кислоти. Виділяють вказану в заголовку сполуку хроматографуванням на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан. MS (ES⁺): 707 (M+H).

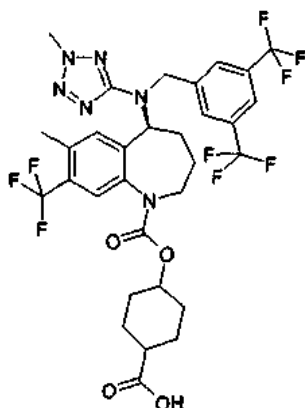
Стадія 2. Одержання (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл}-циклогексанкарбонової кислоти



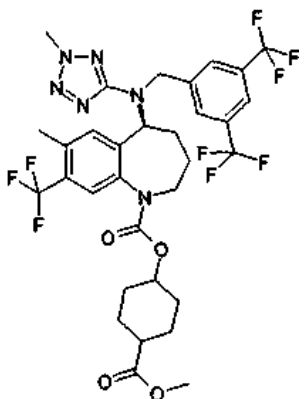
До розчину етилового складного ефіру (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-іл)-циклогексанкарбонової кислоти (0,14ммоль) у метанолі (5мл) додають 5-н. розчин гідроксиду натрію (14ммоль). Після нагрівання суміші при 60°C протягом 2год, охолоджують її до кімнатної температури та розводять водою (20мл). Нейтралізують суміш, використовуючи 5М розчин HCl, та екстрагують одержані органічні речовини, використовуючи етилацетат (3×5мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники у вакуумі. Хроматографують одержаний неочищений продукт через силікагель, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (0-5%), і одержують розділені цис- та транс-ізомери. MS (ES+): 679 (M+H).

Приклад 176

Синтез 4-карбокси-циклогексилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



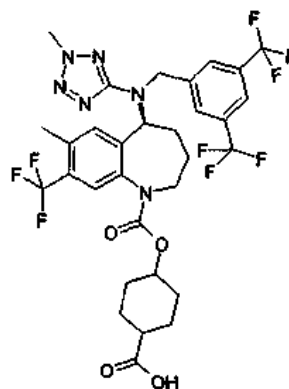
Стадія 1. Одержання 4-метоксикарбоніл-циклогексилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі 1-етил-

пропілового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти (Приклад 18), шляхом заміни пентан-3-олу метиловим складним ефіром 4-гідрокси-циклогексанкарбонової кислоти. MS (ES+): 737 (M+H).

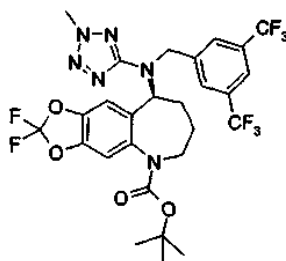
Стадія 2. Одержання 4-карбокси-циклогексилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти



До розчину 4-метоксикарбоніл-циклогексилового складного ефіру (S)-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти (0,14ммоль) у метанолі (5мл), додають 5-н. розчин гідроксиду натрію (14ммоль). Після нагрівання суміші при 60°C протягом 2год, охолоджують її до кімнатної температури та розводять водою (20мл). Нейтралізують суміш, використовуючи 5М розчин HCl, та екстрагують одержані органічні речовини, використовуючи етилацетат (3×5мл). Сушать об'єднані органічні шари над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники у вакуумі. Хроматографують одержаний неочищений продукт на силікагелі, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (0-5%), і одержують розділені цис- та транс-ізомери. MS (ES+): 723 (M+H).

Приклад 177

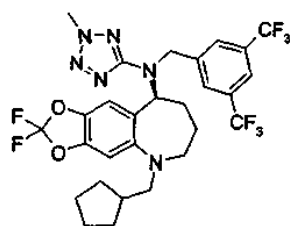
Синтез трейг-бутилового складного ефіру (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-2,2-дифтор-6,7,8,9-тетрагідро-1,3-діокса-5-аза-циклопента[ф]інден-5-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміну (Приклад 3, Стадії 1-3) (альтернативний спосіб одержання метил-2-(N-ізопропоксикарбоніл)аміно-5-метил-4-трифторметилбензоату), використовуючи як вихідний матеріал 2,2-дифтор-бензо[1,3]діоксол-5-іламін, а потім обробляючи його за методикою Прикладу 3, Стадії 6-17. MS (ES+): 543 (M+H).

Приклад 178

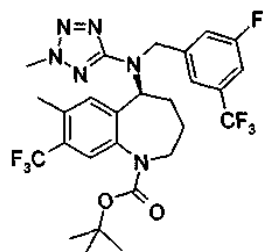
Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(5-циклопентилметил-2,2-дифтор-6,7,8,9-тетрагідро-5H-1,3-діокса-5-аза-циклопента[ф]інден-9-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



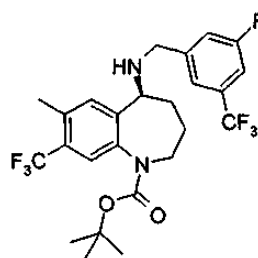
Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміну (Приклад 3, Стадії 18-19), шляхом заміни (S)-трет-бутил-5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату трет-бутиловим складним ефіром (S)-9-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно]-2,2-дифтор-6,7,8,9-тетрагідро-1,3-діокса-5-аза-циклопента[ф]інден-5-карбонової кислоти (Приклад 177). MS (ES+): 525 (M+H).

Приклад 179

Синтез трет-бутилового складного ефіру (S)-5-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти

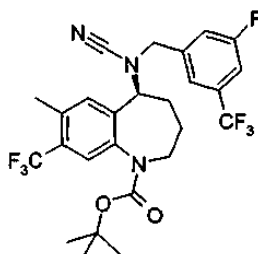


Стадія 1. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-5-(3-фтор-5-трифторметил-бензиламіно)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



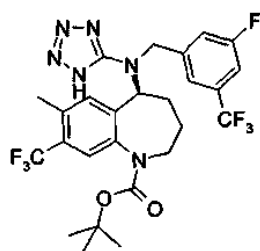
Додають триацетоксигорідрид натрію (0,40г, 1,89ммоль) до суміші 3-фтор-5-трифторметилбензальдегіду (0,096 мл, 0,69ммоль), оцтової кислоти (0,030мл, 0,625ммоль) та (S)-трет-бутил-5-аміно-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідробензо[b]азепін-1-карбоксилату (Приклад 3, Стадія 13) (0,215г, 0,63ммоль) у дихлоретані (3,0мл). Перемішують суміш при кімнатній температурі у атмосфері азоту протягом 20год. Додають насичений розчин бікарбонату натрію, розділяють шари, та екстрагують водний шар дихлорметаном. Сушать об'єднані органічні шари над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищують залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішню гексан/етилацетат (градієнтне елювання, 0-30% розчин етилацетату у гексані), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,32г, 98%). MS (ES+): 521 (M+H).

Стадія 2. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[ціан-(3-фтор-5-трифторметил-бензиламіно)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



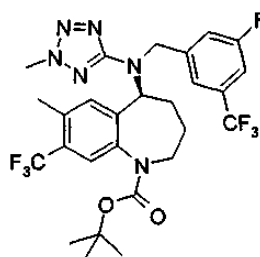
Додають бромціан (0,20г, 1,88ммоль), а потім N,N-діізопропілетиламін (0,43мл, 2,48ммоль) до розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-5-(3-фтор-5-трифторметилової кислоти (0,32г, 0,62ммоль) у THF (2мл). Після перемішування при 65°C протягом 12год видаляють розчинники у вакуумі. Розводять діетиловим ефіром (20мл), промивають водою, розсолон, сушать та концентрують під зниженим тиском. Хроматографують одержаний продукт на силікагелі, елюючи сумішню етилацетат/гексан (градієнтне елювання, 0-50% розчин етилацетату у гексані), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,32г, 91%). MS (ES+): 546 (M+H).

Стадія 3. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-5-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



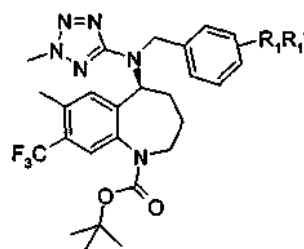
Вказану в заголовку сполуку одержують перемішуванням трет-бутилового складного ефіру (S)-5-[ціан-(3-фтор-5-трифторметил-бензиламіно)-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (0,31г, 0,57ммоль) з азидом натрію (0,11г, 1,70ммоль) та гідрохлоридом триетиламіну (0,31г, 2,28ммоль) у безводному толуолі (3мл) та нагріванням при 110°C протягом 16год. Розводять охолоджену суміш водою та 0,1-н. розчином HCl для доведення рН до 6-7, та екстрагують EtOAc (3×15мл). Об'єднують одержані органічні шари та промивають водою й розсолем, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищають залишок хроматографуванням (елюювання 5% розчином метанолу у EtOAc), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,27г, 81%). MS (ES⁺): 589 (M+H).

Стадія 4. Одержання трет-бутилового складного ефіру (S)-5(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти



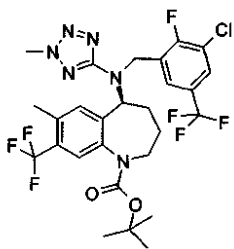
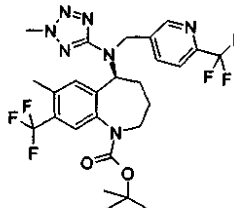
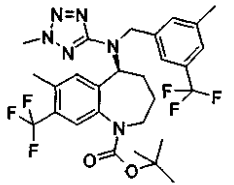
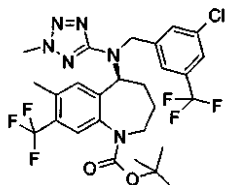
До розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-5-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(1H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (0,19г, 0,32ммоль) та метанолу (0,065мл, 1,61ммоль) у дихлорметані (2мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту додають однією порцією трифенілфосфін (0,084г, 0,32ммоль), а потім додають DEAD (0,06мл, 0,32ммоль). Залишають реакційну суміш при перемішуванні при кімнатній температурі протягом ночі. Видаляють розчинник під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (елюювання 30% розчином EtOAc у гексані), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,18г, 93%). MS (ES⁺): 503 (M⁺-Вос+H).

Приклади 180-185



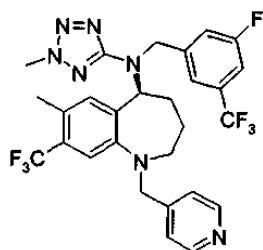
Сполуки Прикладів 180-185, перелічені в нижченаведеній таблиці, одержують по суті за методикою, описаною у синтезі трет-бутилового складного ефіру (S)-5(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (Приклад 179, Стадії 1-4), шляхом заміни 3-фтор-5-трифторметил-бензальдегіду на Стадії 1 відповідним реагентом.

Приклад №	Реагент	MS (ES ⁺)
Приклад 180 	3,5-дихлорбензальдегід	585 (M+H)
Приклад 181 	3-трифторметоксибензальдегід	601 (M+H)

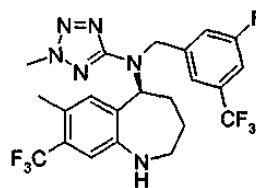
Приклад 182 	2-фтор-3-хлор-5-трифторметилбензальдегід	635 (M-H)
Приклад 183 	4-трифторметил-3-піридинкарбоксальдегід	608 (M+Na)
Приклад №	Реагент	MS (ES+)
Приклад 184 	3-метил-5-трифторметилбензальдегід	499 (M-Вос+H)
Приклад 185 	3-хлор-5-трифторметилбензальдегід	519 (M-Вос+H)

Приклад 186

Синтез (S)-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



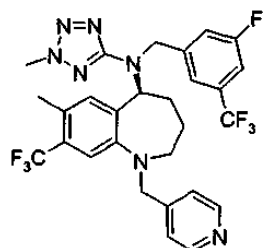
Стадія 1. Одержання (S)-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну



Додають трифтороцтову кислоту (0,37мл) до розчину трет-бутилового складного ефіру (S)-5-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (Приклад 179, Стадія 4) (0,14г, 0,24ммоль) у дихлорметані (2мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Перемішують реакційну суміш протягом 1год, та виливають її у насичений водний розчин бікарбонату натрію (20мл). Екстрагують суміш дихлорметаном (2×20мл), та промивають об'єднані органічні екстракти розсолем (50мл), сушать над безводним сульфатом натрію та фільтрують. Видаляють розчинник під зниженим тис-

ком, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла. Очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елююючи сумішшю етилацетат/гексан (0-30%), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,12г, 98%). MS (ES⁺): 503 (M+H).

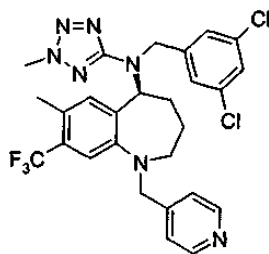
Стадія 2. Одержання (S)-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



Додають піридин-4-карбоксальдегід (0,065мл, 0,69ммоль) до розчину (S)-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-ірифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну (0,12г, 0,23ммоль) у 1,2-дихлоретані (10мл) та оцтовій кислоті (0,02мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту та перемішують протягом 5хв. Додають триацетоксиборгідрид натрію (0,29г, 1,38ммоль) та перемішують протягом 12год. Розводять суміш дихлорметаном (30мл), та промивають її насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×10мл). Екстрагують об'єднані водні промивні розчини дихлорметаном (20мл), промивають об'єднані органічні екстракти розсоллом (20мл) та сушать над безводним сульфатом натрію. Видаляють розчинники під зниженим тиском та очищають хроматографією на колонці із силікагелем (градієнтне елювання, 0-5% MeOH у етилацетаті), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,12г, 87%). MS (ES⁺): 594 (M+H).

Приклад 187

Синтез (S)-(3,5-дихлор-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



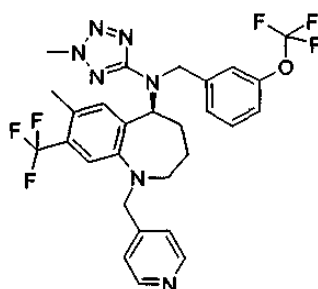
Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 186), шляхом заміни трет-бутилового складного ефіру (S)-5(3-фтор-5-

трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти у Прикладі 186, Стадія 1, трет-бутиловим складним ефіром (S)-5-[(3,5-дихлор-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти

(Приклад 180). MS (ES⁺): 576 (M+H).

Приклад 188

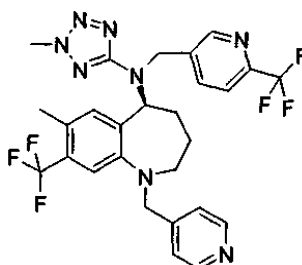
Синтез (S)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(3-трифторметокси-бензил)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 186), шляхом заміни трет-бутилового складного ефіру (S)-5(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти у Прикладі 186, Стадія 1, трет-бутиловим складним ефіром (S)-7-метил-5-[(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(3-трифторметокси-бензил)-аміно]-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (Приклад 181). MS (ES⁺): 592 (M+H).

Приклад 189

Синтез (S)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(6-трифторметил-піридин-3-ілметил)-аміну

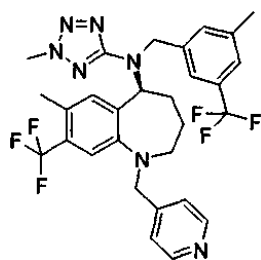


Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 186) шляхом заміни трет-

бутилового складного ефіру (S)-5(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти у Прикладі 186, Стадія 1, трет-бутиловим складним ефіром (S)-7-метил-5-[(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(6-трифторметил-піридин-3-ілметил)-аміно]-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти (Приклад 183). MS (ES⁺): 577 (M+H).

Приклад 190

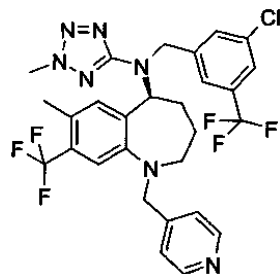
Синтез (S)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(3-метил-5-трифторметил-бензил)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 186), шляхом заміни трет-бутилового складного ефіру (S)-5(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти у Прикладі 186, Стадія 1, трет-бутиловим складним ефіром (S)-7-метил-5-[(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(3-метил-5-трифторметил-бензил)-аміно]-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти (Приклад 184). MS (ES⁺): 590 (M+H).

Приклад 191

Синтез (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну

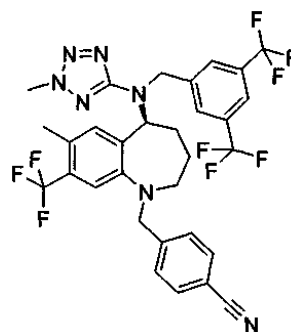


Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 186), шляхом заміни трет-

бутилового складного ефіру (S)-5(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти у Прикладі 186, Стадія 1, трет-бутиловим складним ефіром (S)-5-[(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-карбонової кислоти (Приклад 185). MS (ES⁺): 610 (M+H).

Приклад 192

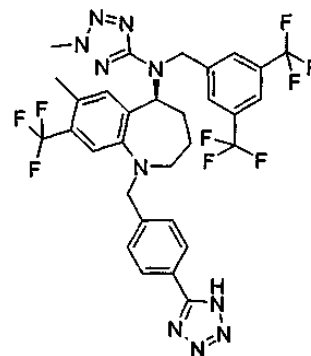
Синтез (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-бензонітрилу



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 3, Стадія 19) шляхом заміни циклопентан-карбоксальдегіду 4-ціанбензальдегідом. MS (ES⁺): 668 (M+H).

Приклад 193

Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-{7-метил-1-[4-(1Н-тетразол-5-іл)-бензил]-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-аміну

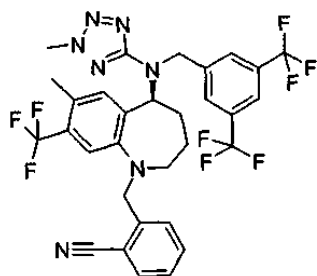


Нагрівають суміш (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-бензонітрилу (Приклад 192) (0,13г, 0,19ммоль), азиду натрію (0,04г, 0,60ммоль) та гідрохлориду триетиламіну (0,08г, 0,60ммоль) у безводному толуолі (5мл) при 110°C у атмосфері азоту протягом 20год. Розво-

дять охолоджену суміш етилацетатом (50мл) та промивають 0,1-н. водним розчином HCl (10мл) та розсолем (10мл). Сушать над безводним сульфатом натрію. Фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю MeOH/EtOAc (0-20%), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,12г, 82%). MS (ES⁺): 711 (M+H).

Приклад 194

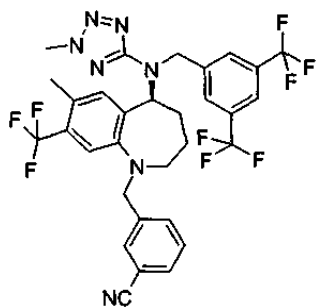
Синтез (S)-2-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-бензонітрилу



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміну (Приклад 3, Стадія 19), шляхом заміни циклопентан-карбоксальдегіду 2-ціанбензальдегідом. MS (ES⁺): 668 (M+H).

Приклад 195

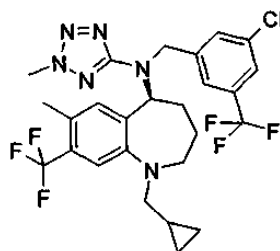
Синтез (S)-3-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-бензонітрилу



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною I у синтезі (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміну (Приклад 3, Стадія 19), шляхом заміни циклопентан-карбоксальдегіду 3-ціанбензальдегідом. MS (ES⁺): 668 (M+H).

Приклад 196

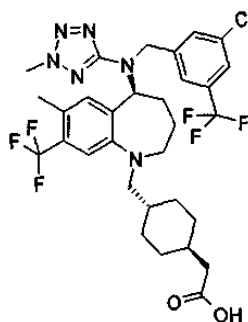
Синтез (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



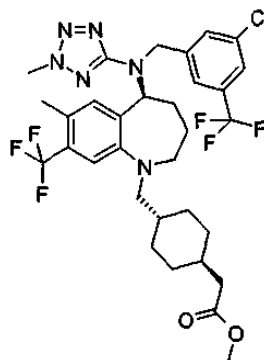
Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою, описаною у синтезі (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 191), шляхом заміни піридин-4-карбоксальдегіду циклопропанкарбоксальдегідом. MS (ES⁺): 573 (M+H).

Приклад 197

Синтез (S)-(4-{5-[(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти



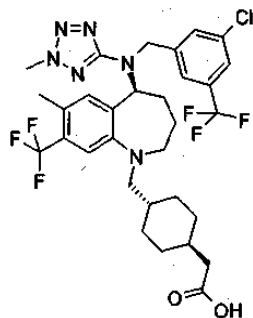
Стадія 1. Одержання метилового складного ефіру (S)-(4-{5-[(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 191) шляхом заміни піридин-4-карбоксальдегіду метиловим складним ефіром (4-

форміл-циклогексил)оцтової кислоти. MS (ES+): 687 (M+H).

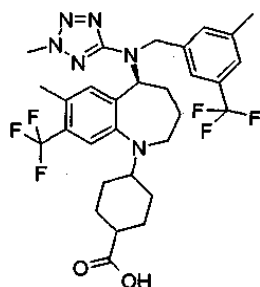
Стадія 2. Одержання (S)-(4-{5-[(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти



До розчину метилового складного ефіру (S)-(4-{5-[(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти (0,1ммоль) у метанолі (1мл), додають 4-н. розчин гідроксиду натрію (0,4мл). Нагрівають суміш при 60°C протягом 3год. Розводять охолоджену суміш водою та 1-н. розчином HCl для доведення pH до 6-7, та екстрагують CH₂Cl₂ (3×15мл). Об'єднують одержані органічні шари та промивають водою і розсолем, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищують залишок хроматографуванням (елюювання градієнтом 5-20% метанолу у EtOAc), одержуючи вказану в заголовку сполуку. MS (ES+): 673 (M+H).

Приклад 198

Синтез (S)-4-{7-метил-5-[(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(3-метил-5-трифторметил-бензил)-аміно]-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-циклогексанкарбонової кислоти

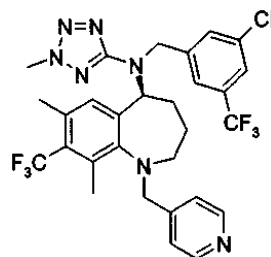


Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-циклогексанкарбонової кислоти (Приклад 175), шляхом заміни (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(1-циклопентилметил-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-

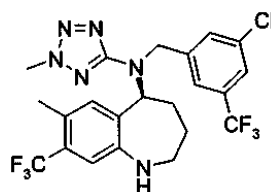
метил-2H-тетразол-5-іл)аміну у Прикладі 175, Стадія 1, (S)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(3-метил-5-трифторметил-бензил)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміном. MS (ES+): 639 (M+H).

Приклад 199

Синтез (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну

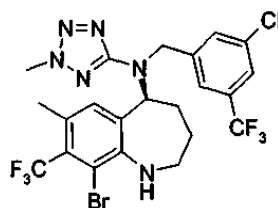


Стадія 1. Одержання (S)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(3-метил-5-трифторметил-бензил)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну



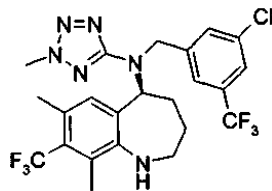
Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну (Приклад 186, Стадія 1), шляхом заміни трет-бутилового складного ефіру (S)-5-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти трет-бутиловим складним ефіром (S)-5-[(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-карбонової кислоти (Приклад 185). MS (ES+): 519 (M+H).

Стадія 2. Одержання (S)-(9-бром-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну



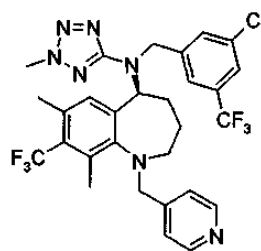
Перемішують (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-амін (0,53г, 1,02ммоль) з N-бромсукцинімідом (0,22г, 1,22ммоль) у оцтовій кислоті (2мл) при кімнатній температурі протягом 2год. Випарюють розчинник під зниженим тиском. Розводять залишок водою, нейтралізують насиченим розчином NaHCO_3 та екстрагують EtOAc (3×25мл). Об'єднують одержані органічні шари та промивають водою та розсолем, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищають залишок флеш-хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (5-40% EtOAc у гексані), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,49г, 83%). MS (ES+): 599 (M+H).

Стадія 3. Одержання (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну



Додають розчин (S)-(9-бром-7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну (0,39г, 0,65ммоль) у діоксані (5мл) до суміші метилборної кислоти (0,12г, 1,96ммоль), дихлориду дифенілфосфінофероцен-паладію (0,05г, 0,06ммоль) та фториду цезію (0,35г, 2,32ммоль), після чого продувають азотом та перемішують протягом 15хв при кімнатній температурі, потім при 100°C протягом 4год. Після завершення охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури, розводять етилацетатом (50мл) та промивають водою та розсолем (10мл кожного). Сушать органічний шар над сульфатом натрію, фільтрують, та видаляють розчинники під зниженим тиском. Очищають залишок флеш-хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (0-30% EtOAc у гексані), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,32г, 90%). MS (ES+): 533 (M+H).

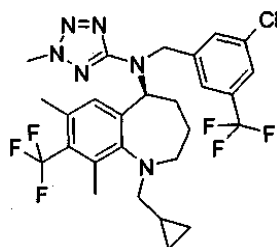
Стадія 4. Одержання (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 186, Стадія 2), використовуючи (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-амін (0,08г, 0,15ммоль) та піридин-4-карбоксальдегід (0,045мл, 0,45ммоль) у дихлоретані (2мл) при кімнатній температурі протягом 15год, і одержують вказану в заголовку сполуку. Очищають її хроматографією на колонці із силікагелем (градієнтне елювання, 0-5% MeOH у етилацетаті), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,09г, 91%). MS (ES+): 624 (M+H).

Приклад 200

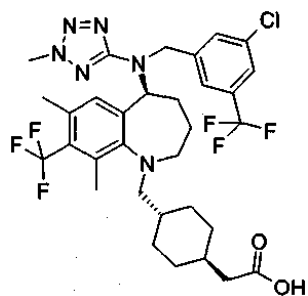
Синтез (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(1-циклопропілметил-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну



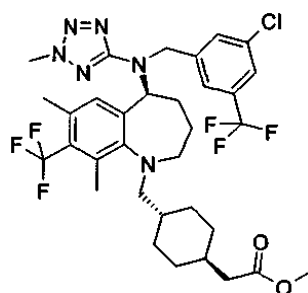
Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-5-іл)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 199), шляхом заміни піридин-4-карбоксальдегіду циклопропанкарбоксальдегідом. MS (ES+): 587 (M+H).

Приклад 201

Синтез (S)-(4-{5-[(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[б]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти

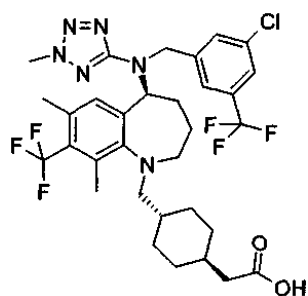


Стадія 1. Одержання метилового складного ефіру (S)-4-{5-[(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 199), шляхом заміни піридин-4-карбоксальдегіду метиловим складним ефіром (4-форміл-циклогексил)-оцтової кислоти. MS (ES⁺): 701 (M+H).

Стадія 2. Одержання (S)-4-{5-[(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти

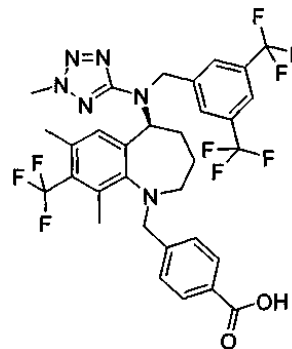


До розчину метилового складного ефіру (S)-4-{5-[(3-хлор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-циклогексил)-оцтової кислоти (0,1ммоль) у метанолі (1мл) додають 4-н. розчин гідроксиду натрію (0,5мл). Нагрівають суміш при 60°C протягом 3год. Розводять охолоджену суміш водою та 1-н. розчином HCl для доведення pH до 6-7 та екс-

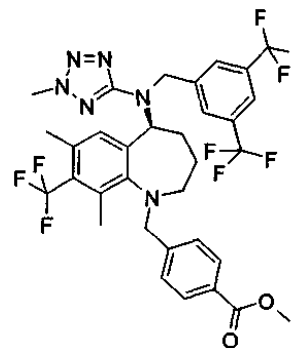
трагують CH₂Cl₂ (3×15мл). Об'єднують одержані органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищують залишок хроматографуванням (елювання 5-10% розчинном метанолу у EtOAc), одержуючи вказану в заголовку сполуку. MS (ES⁺): 687 (M+H).

Приклад 202

Синтез (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-бензойної кислоти



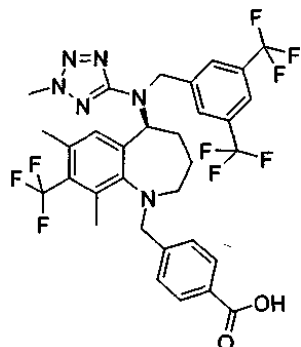
Стадія 1. Одержання метилового складного ефіру (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміну (Приклад 186, Стадія 2), шляхом заміни (S)-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміну (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміном (Приклад 148, Стадія 2) та піридин-4-карбоксальдегіду 4-формілметилбензоатом. MS (ES⁺): 715 (M+H).

Стадія 2. Одержання (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-

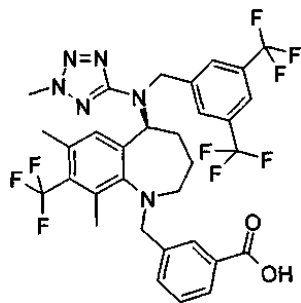
тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-бензойної кислоти



До розчину метилового складного ефіру (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-бензойної кислоти (0,1 ммоль) у метанолі (1 мл), додають 4-н. розчин гідроксиду натрію (0,5 мл). Нагрівають суміш при 60 °C протягом 3 год. Розводять охолоджену суміш водою та 1-н. розчином HCl для доведення pH до 6-7 та екстрагують CH₂Cl₂ (3×15 мл). Об'єднують одержані органічні шари, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском, одержуючи залишок. Очищують залишок хроматографуванням (елюювання 5% розчином метанолу у EtOAc), і одержують вказану в заголовку сполуку. MS (ES⁺): 701 (M+H).

Приклад 203

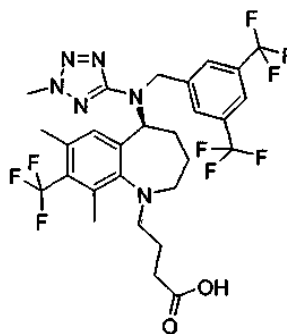
Синтез (S)-3-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-бензойної кислоти (Приклад 202), шляхом заміни 4-формілметилбензоату у Прикладі 202, Стадія 1, 3-формілметилбензоатом. MS (ES⁺): 701 (M+H).

Приклад 204

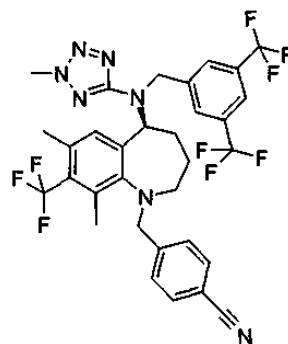
Синтез (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-іл}-масляної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-бензойної кислоти (Приклад 202), шляхом заміни 4-формілметилбензоату у Прикладі 202, Стадія 1, бурштиновим напівальдегідом. MS (ES⁺): 653 (M+H).

Приклад 205

Синтез (S)-4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно]-7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[b]азепін-1-ілметил}-бензонітрилу



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(7-метил-1-піридин-4-ілметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно (Приклад 186, Стадія 2), шляхом заміни (S)-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-(7-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-аміно (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(7,9-диметил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно (Приклад 148, Стадія 2) та піридин-4-карбоксальдегіду 4-ціанбензальдегідом. MS (ES⁺): 682 (M+H).

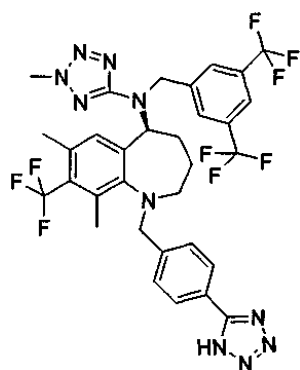
Приклад 206

Синтез (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-{7,9-диметил-1-[4-(1H-тетразол-5-іл)-бензил]-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно

233

89046

234



Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у синтезі (S)-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-{7-метил-1-[4-(1H-тетразол-5-іл)-бензил]-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-5-іл}-аміну (Приклад 193). MS (ES⁺): 725 (M+H).