



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 175 319** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 249/12, 271/113,**
233/32, 233/70, A 61 K 31/4196,
31/4245

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

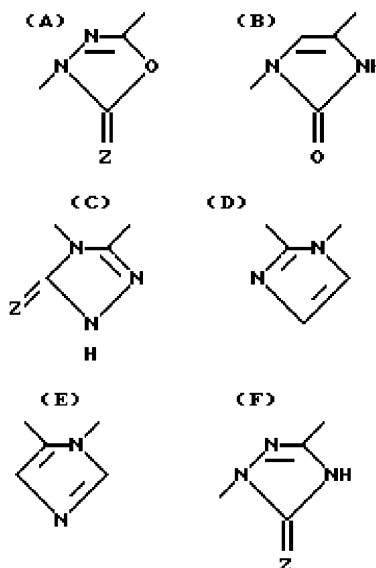
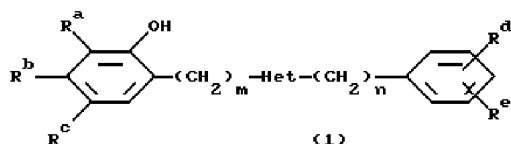
(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 99104179/04, 30.07.1997
(24) Дата начала действия патента: 30.07.1997
(30) Приоритет: 31.07.1996 US 60/022,983
(43) Дата публикации заявки: 20.02.2001
(46) Дата публикации: 27.10.2001
(56) Ссылки: SU, 1130564 A, 23.12.1984. EP, 0475898, A1, 18.03.1992. EP, 0533276, A1, 24.03.1993.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 01.03.1999
(86) Заявка РСТ: US 97/14352 (30.07.1997)
(87) Публикация РСТ: WO 98/04135 (05.02.1998)
(98) Адрес для переписки: 119034, Москва, Пречистенский переулок 14, стр.1, 4 этаж, "ГООУЛИНГЗ ИНТЕРНЭШНЛ ИНК.", Дементьеву В.Н.

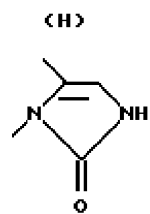
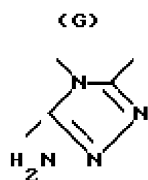
(71) Заявитель:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)
(72) Изобретатель: РОМИН Джеффри Л. (US),
МАРТИН Скотт В. (US), ХЕВАВАСАМ Пиасена
(US), МИНВЕЛЛ Николас А. (US), ГРИБКОФФ
Валентин К. (US), СТЭРРЕТТ Джон Е. Джр.
(US)
(73) Патентообладатель:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)
(74) Патентный поверенный:
Дементьев Владимир Николаевич

(54) **ДИФЕНИЛЬНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ
ОСНОВЕ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ**

(57)
Изобретение относится к дифенильным гетероциклическим соединениям формулы 1, в которой Het обозначает фрагмент, выбранный из группы, состоящей из (A) - (H). Соединения являются модуляторами активированных кальцием калиевых (BK) каналов с большой проводимостью и, следовательно, пригодны для защиты нервных клеток, особенно при лечении или профилактике приступа ишемической болезни. Изобретение относится также к способу лечения при помощи новых соединений и к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения. 3 с. и 16 з.п.ф-лы, 1 табл.



RU 2175319 C2



RU 2175319 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 175 319** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 249/12, 271/113,**
233/32, 233/70, A 61 K 31/4196,
31/4245

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

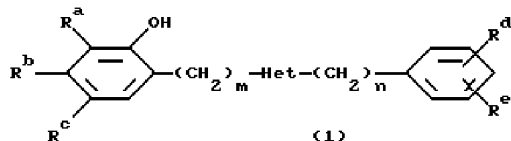
(21), (22) Application: 99104179/04, 30.07.1997
(24) Effective date for property rights: 30.07.1997
(30) Priority: 31.07.1996 US 60/022,983
(43) Application published: 20.02.2001
(46) Date of publication: 27.10.2001
(85) Commencement of national phase: 01.03.1999
(86) PCT application:
US 97/14352 (30.07.1997)
(87) PCT publication:
WO 98/04135 (05.02.1998)
(98) Mail address:
119034, Moskva, Prechistsenskij pereulok 14,
str.1, 4 ehtazh, "GOULINGZ INTERNEhShNL
INK.", Dement'evu V.N.

(71) Applicant:
BRISTOL-MAERS SKVIBB KOMPANI (US)
(72) Inventor: ROMIN Dzheffri L. (US),
MARTIN Skott V. (US), KhEVAVASAM Piasena
(US), MINVELL Nikolas A. (US), GRIBKOFF
Valentin K. (US), STEhRRETT Dzhon E. Dzhr.
(US)
(73) Proprietor:
BRISTOL-MAERS SKVIBB KOMPANI (US)
(74) Representative:
Dement'ev Vladimir Nikolaevich

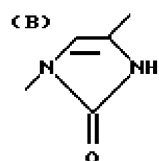
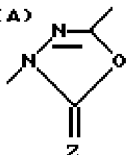
(54) DIPHENYL HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF
AND METHOD OF TREATMENT

(57) Abstract:

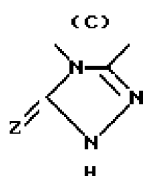
FIELD: organic chemistry, heterocyclic compounds, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to diphenyl heterocyclic compounds of the formula (I)



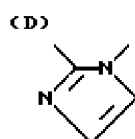
where Het means fragment taken among the group consisting of (A) (A), (B)



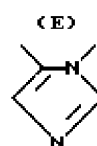
(C)



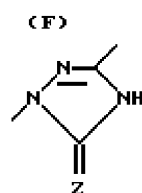
(D)



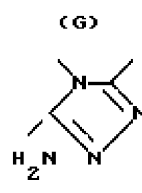
(E)



(F)



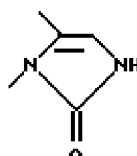
(G)



(H)

(H)

. These compounds are



modulators of calcium-activated potassium channels of high conductivity and therefore

they can be used for protection of nerve cells, especially in treatment and prophylaxis of patients with ischemia attack. Invention relates to also method of treatment of patients with new compounds and

to pharmaceutical composition containing these compounds. EFFECT: improved method of treatment, valuable medicinal properties. 19 cl, 1 tbl, 146 ex

RU 2 1 7 5 3 1 9 C 2

RU 2 1 7 5 3 1 9 C 2

Изобретение направлено на новые дифенильные гетероциклические производные, которые являются модуляторами активированных кальцием калиевых (BK) каналов с большой проводимостью и, следовательно, пригодны для защиты нервных клеток, особенно при лечении или профилактике приступа ишемической болезни. Данное изобретение относится также к способу лечения при помощи новых соединений и к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящее время общепризнано, что сердечные приступы являются третьей по счету причиной потери трудоспособности и летальных исходов людей в США и Европе. В предыдущее десятилетие разрабатывались несколько терапевтических подходов к минимизации церебральных нарушений, связанных с приступами ишемической болезни, включая ингибиторы AMPA /каината, N-метил-D-аспартата (NMDA) и ингибиторы повторного поглощения аденозина. Цель данного изобретения заключается в создании новых соединений, которые будут модулировать калиевые каналы, в частности активируемые кальцием (BK) калиевые каналы с большой проводимостью, что полезно для снижения повреждения нервных клеток во время приступа ишемической болезни.

Калиевые каналы играют ключевую роль в регулировании потенциала клеточной мембраны и модулировании возбудимости клеток. Калиевые каналы регулируются сами напряжением, клеточным метаболизмом, ионом кальция и процессами, опосредованными рецепторами [Cook, N.S., Trends in Pharmacol. Sciences (1988), 9, p. 21-28; and Quast, U. and Cook, N.S., Trends in Pharmacol. Sciences (1989), 10, p. 431-435]. Активированные кальцием калиевые (K_{Ca}) каналы представляют собой группу ионных каналов, для которых общей является зависимость от внутриклеточных ионов кальция. Активность K_{Ca} каналов регулируется внутриклеточными $[Ca^{2+}]$, потенциалом мембраны и фосфорилированием. На основе их одноканальных проводимостей в растворах симметричных K^+ , K_{Ca} каналы делятся на три подкласса: с большой проводимостью (BK) > 150 пСм; с промежуточной проводимостью 50-150 пСм; с маленькой проводимостью < 50 пСм. ("пСм" обозначает пикосименс, единицу электропроводности). Активированные кальцием калиевые каналы (BK) с большой проводимостью имеются во многих возбуждаемых клетках, включая нервные клетки, сердечные клетки и различные типы клеток гладкой мышцы [Singer, J.J. and Walsh, J.V., Pflügers Archiv. (1987) 408. p. 98-111; Bary, I. and Escande, D., Pflügers Archiv. (1989) 414 (Suppl. 1), p. S168-S170; and Ahmed, F. et al., Br. J. Pharmacol. (1984) 83, p. 227-233].

Ионы калия играют ведущую роль в регулировании оставшегося потенциала мембраны в большинстве возбуждаемых клеток и в поддержании трансмембранного напряжения вблизи равновесного потенциала K^+ (ЕК), равного примерно 90 мВ. Было

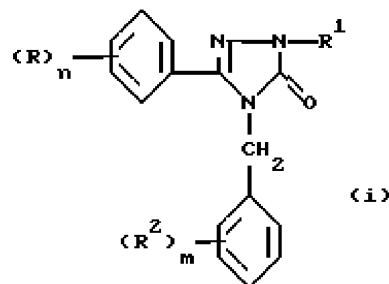
показано, что открытие калиевых каналов смещает потенциал клеточной мембраны в сторону равновесного калиевого потенциала мембраны (ЕК), приводя к гиперполяризации клетки [Cook, N.S., Trends in Pharmacol. Sciences (1988), 9, p. 21-28]. Гиперполяризованные клетки показывают уменьшенную чувствительность к потенциально опасным раздражителям деполяризации. BK каналы, которые регулируются напряжением и внутриклеточным Ca^{2+} , ограничивают деполяризацию и поступление кальция и могут быть особенно эффективны при блокировке опасных раздражителей. Следовательно, гиперполяризация клеток путем открытия BK каналов может привести к защите нервных клеток при ишемической болезни.

Роль калиевых каналов в работе гладкой мышцы мочевого пузыря человека обсуждается в публикации S. Trivedi, et al., in Biochemical and Biophysical Research Communications, (1995), 213. No.2, p. 404-409.

Описан ряд синтетических и природных соединений с активностью, способствующей открытию BK. Avena пирон, экстрагированный из овса посевного *avena sativa*, был описан как соединение, открывающее BK канал при использовании липидной двухслойной методики (WO 93/08800, опубликованная 13 мая 1993 г.).

6-Бром-8-(метиламино)-имидазо[1,2-a] пиазин-2-карбонитрил (SCA-40) описан как вещество, открывающее BK канал на основе ограниченных электрофизиологических экспериментов [Laurent, F. et al., Br. J. Pharmacol. (1993) 108. p. 622-626]. При использовании эпителиев вне помещений обнаружено, что флаванонид, Phloretin, влияет на открытие активированных Ca^{2+} калиевых каналов в мионилизированных нервных волокнах *Xenopus laevis* [Koh, D.-S., et al., Neuroscience Lett. (1994) 165. p. 167-170].

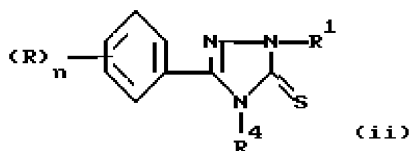
В заявке EP-A2-0435177, опубликованной 3 июля 1991 г., описаны замещенные триазолоны Формулы (i)



где R и R^2 обозначают C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, галоген или трифторметил и $(R^2)_m$ обозначает метилendioкси; R^1 обозначает водород или C_{1-4} алкил и m и n равны 0, 1 или 2.

Эти соединения обладают противосудорожным действием. Следует обратить внимание, что в соединениях Формулы (i) R не может быть гидроксильной группой.

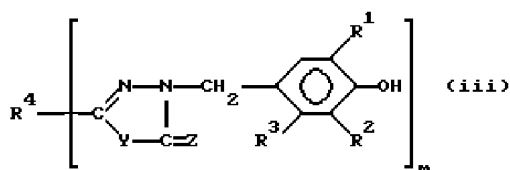
В патенте США 5331002, выданном J.A. Miller 19 июля 1994 г., описаны соединения Формулы (ii)



где R обозначает галоген, трифторметил, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси; n = 0, 1 или 2; R² обозначает водород или C₁₋₃ алкил; и R⁴ обозначает C₁₋₃ алкил.

Эти соединения Формулы (ii) обладают свойством улучшать память. Следует обратить внимание, что в структуре (ii) гетероциклы имеют только одно замещенное фенильное кольцо.

Патент США 3971803, выданный S. Rosenberger и K. Schwarzenbach 27 июля 1976 г., относится к соединениям Формулы (iii)



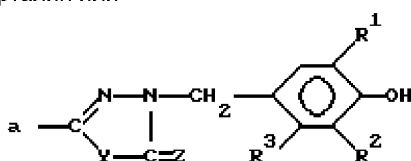
где R¹ обозначает алкил, циклоалкил или аралкил;

R² обозначает водород или R⁴;

R³ обозначает водород или C₁₋₄ алкил;

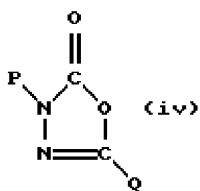
Y и Z независимо обозначают O или S;

R⁴ обозначает: (1), если m=1, C₁₋₈ алкилен, -C_xH_{2x}-Q-C_yH_{2y}- (Q обозначает O или S, x и y обозначают целые числа, сумма которых равна 2-4), фенилен, дифенилен, или нафталин или



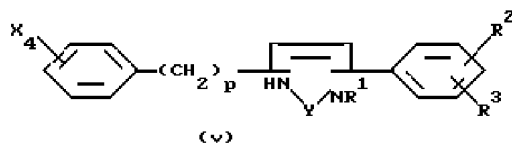
или (2) если m= 2, алкилен, алкиленэфирную группу, алкилентеоэфирную группу, дифенилен или нафталиновый остаток. Эти соединения являются антиоксидантами для органических полимеров.

Заявка EP-A1-0533276, опубликованная 24 марта 1993 раскрывает соединения Формулы (iv)



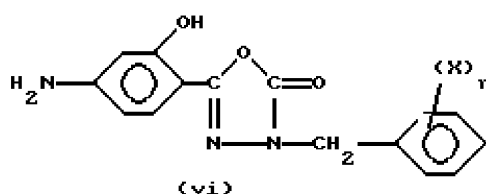
где один из P или Q обозначает о-замещенную фенильную группу, а другой - замещенный бензил. Соединения Формулы (iv) являются митицидами и инсектицидами.

В патенте США 5116858 на имя Y. Hayashi et al. от 26 мая 1992 г. описаны 4-имидазолы, обладающие активностью ингибиторов липидной пероксидазы. Они имеют Формулу (v)



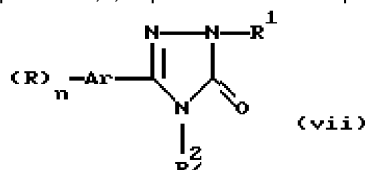
где X₄ обозначает H, галоген, алкил или алкокси, p равен 1-3, Y обозначает =C=O или =C(OH)-, R¹ обозначает циклоалкил, алкенил или аралкил и R² и R³ обозначают H или различные углеводородные или гидрокарбониксигруппы.

A.E. Wilder Smith в *Arzneim. Forsch.* (1967) 67. No.17, p. 768-772 описал получение и исследование соединений Формулы (vi)



где X обозначает H или C₁ и n равен 1 или 2. Соединения обладают активностью по отношению к туберкулезу. Соединения Формулы (vi) не охватывают замещенные в п-положении к гидроксильной группе соединения.

В патенте США 5436252, S.M. Sorensen et al., от 25.07.1995 описано лечение нейродегенеративных состояний при помощи 5-арил-3H-1,2,4-триазол-3-онов Формулы (vii)

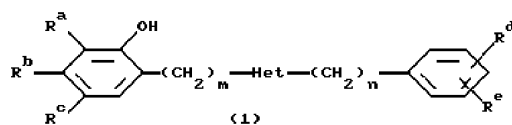


где Ar обозначает фенил, нафтил или ароматический гетероцикл, R¹ обозначает водород или низший алкил, R² обозначает низший алкил, R обозначает алкил, алкокси, гидрокси, галоген или трифторметил, n=0-2 или (R)n-Ar вместе обозначают метилendioксифенил. Формула (vii) не охватывает дифенильные соединения.

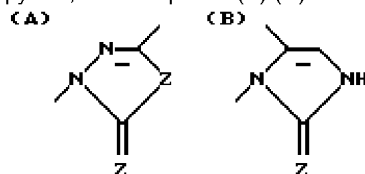
Ни один из этих источников не описывает соединения по изобретению и их использование в качестве модуляторов калиевых каналов.

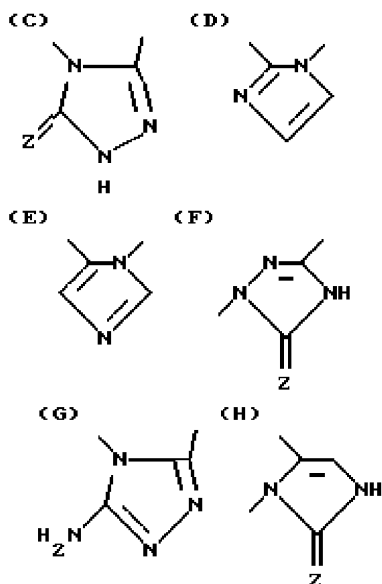
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение предусматривает новые дифенильные гетероциклические производные общей формулы



где "Het" обозначает фрагмент, выбранный из группы, состоящей из (A)-(H):



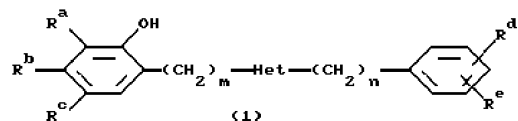


где Z независимо для каждого случая выбирают из O или S; R^a , R^b и R^c каждый независимо выбирают из водорода, галогена, OH, CF_3 , NO_2 или $-(NH-CO-CH_2)_p-NR^fR^g$, при условии, что R^c не является водородом; и где R^a и R^b обозначают водород; R^c может быть гетероциклом, выбранным из группы, включающей имидазол-1-ил, морфолинометил, N-метилимидазо-2-ил и пиридин-2-ил; R^d и R^e каждый независимо выбран из водорода, галогена, CF_3 , NO_2 или имидазол-1-ила; m, n и p каждый независимо выбран из 0 или 1; и R^f и R^g каждый независимо обозначает водород, C_{1-4} алкил; или R^f и R^g , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из N-метилпиперазина, морфолина, тиоморфолина, N-бензилпиперазина и имидазолинона.

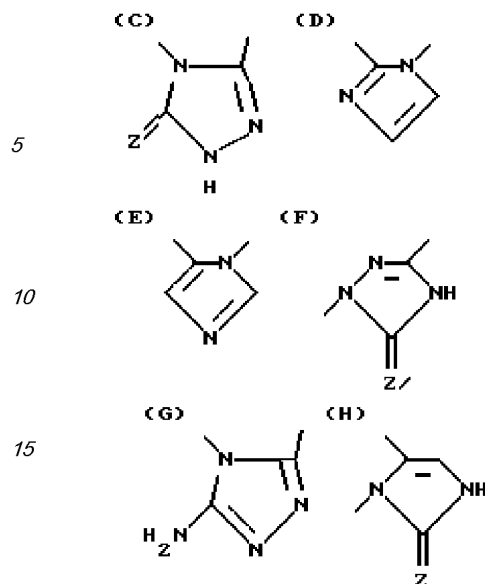
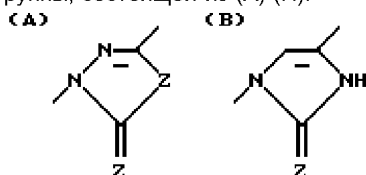
Данное изобретение охватывает также нетоксичные фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты соединений Формулы 1. Настоящее изобретение предусматривает эти соединения, а также композиции и способы их применения.

ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение предусматривает новые дифенильные гетероциклические производные, являющиеся сильнодействующими веществами, открывающими активированные кальцием калиевые каналы с высокой проводимостью (BK канал), которые имеют Формулу 1



где "Het" обозначает фрагмент, выбранный из группы, состоящей из (A)-(H):



где Z независимо для каждого случая выбирают из O или S; R^a , R^b и R^c каждый независимо выбирают из водорода, галогена, OH, CF_3 , NO_2 или $-(NH-CO-CH_2)_p-NR^fR^g$, при условии, что R^e не является водородом; и где R^a и R^b обозначают водород; R^c может быть гетероциклом, выбранным из группы, включающей имидазол-1-ил.

морфолинометил, M- метилимидазо-2-ил и пиридин-2-ил; R^d и R^e каждый независимо выбран из водорода, галогена, CF_3 , NO_2 или имидазол-1-ила; m, n и p каждый независимо выбран из 0 или 1; и R^f и R^g каждый независимо обозначает водород, C_{1-4} алкил; или R^f и R^g , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из N-метилпиперазина, морфолина, тиоморфолина, N-бензилпиперазина и имидазолинона.

Данное изобретение предусматривает также метод лечения или предотвращения нарушений за счет открытия активированных кальцием K^+ каналов (BK каналы) большой проводимости, у млекопитающих, которые в этом нуждаются, который заключается во введении такому млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения Формулы 1 или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли. Соединения Формулы 1 предпочтительны для лечения ишемии, конвульсий, астмы, синдрома раздраженной толстой кишки, мигреней, черепно-мозговых травм, нарушения эрекции у мужчин, недержания мочи и других заболеваний, чувствительных к активности BK каналов.

Заместитель "Z" независимо выбирается из O или S. Следует иметь в виду, что когда Z обозначает кислород, атом кислорода может входить в состав эфирной связи (C-O-C) или карбонильной (C=O) группы, и, когда Z обозначает серу, атом серы может входить в состав тиоэфирной (C-S-C) или тиокарбонильной (C=S) группы.

Пригодными являются оптические изомеры и другие изомеры гетероциклических фрагментов (A)-(H), как и все изомеры соединений Формулы 1 вообще. Можно использовать пролекарства и другие формы.

Термин " C_{1-4} алкил", используемый в

описании и формуле изобретения (если из контекста не следует иное) обозначает линейные или разветвленные алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет. бутил. Предпочтительно, чтобы эти группы содержали от 1 до 2 атомов углерода. Если не оговорено иное, термин "галоген" обозначает бром, хлор, иод и фтор, а термин "галогенид" обозначает анион брома, хлорид или иодид.

Термин "Het", используемый в описании и в формуле изобретения (если не оговорено иное), включает все гетероциклы, обозначенные Формулами от (A) до (H), в которых каждый гетероцикл является дизамещенным и присоединяется двумя связями, как показано в структурной Формуле. Далее, следует иметь в виду, что присоединение фенильных групп может быть, например, в положениях 4,5- или 5,4; 3,5- или 5,3; 1,5- или 5,1- и могут быть другие изомеры фрагментов "Het" от (A) до (H).

Термин "нетоксичная фармацевтически приемлемая соль", используемый в данном описании и формуле изобретения, охватывает нетоксичные соли присоединения кислоты и основания. Подходящими кислотами являются серная, фосфорная, соляная, бромистоводородная, иодистоводородная, лимонная, уксусная, бензойная, коричная, фумаровая, миндальная, фосфорная, азотная, слизевая кислота, изозетионовая, пальмитиновая, гептановая и т.п. Подходящие неорганические основания, такие как основания щелочных и щелочноземельных металлов, включают основания таких металлов, как натрий, калий, магний, кальций и т.п.

В общем фармацевтически приемлемые соли по изобретению включают такие соли, у которых противоион не оказывает значительного влияния на токсичность или фармакологическую активность соли. В некоторых случаях они имеют физические свойства, которые делают их желательными для фармацевтических составов, например растворимость, отсутствие гигроскопичности, способность к прессованию при получении таблеток и совместимость с другими ингредиентами, вместе с которыми вещество используют для фармацевтических целей. Соли обычно получают смешением соединения Формулы 1 с выбранной кислотой или основанием, предпочтительно в растворе, с использованием избытка традиционно применяемых инертных растворителей, таких как вода, простой эфир, бензол, метанол, этанол, этилацетат и ацетонитрил. Они также могут быть получены метатезисом или обработкой ионообменной смолой в условиях, когда подходящий ион соли соединения Формулы 1 замещается другим ионом в условиях, позволяющих выделение целевого продукта, например, осаждением из раствора или экстракцией растворителем или элюированием или удержанием в ионообменной смоле.

Некоторые соединения по данному изобретению могут существовать в виде сольватов, включая гидратированные формы, такие как моногидрат, дигидрат, тригидрат, гемигидрат, тетрагидрат и т.п. Соединения могут быть истинными сольватами, в то время как в других случаях они могут просто удерживать растворитель или быть в виде

смеси сольвата и некоторого количества растворителя. Специалисту в данной области очевидно, что сольватированные формы эквивалентны несольватированным и также входят в объем данного изобретения.

При осуществлении способа по данному изобретению термин "терапевтически эффективное количество" означает все количество каждого активного компонента композиции, которое является достаточным для оказания заметного благоприятного воздействия на пациента, а именно для исцеления острого заболевания, вызванного открыванием активированных кальцием K⁺ каналов большой проводимости, или для увеличения скорости исцеления таких заболеваний. В случае индивидуального активного ингредиента, вводимого в отдельности, этот термин относится к этому отдельному ингредиенту. В случае смеси этот термин относится к общему количеству активных ингредиентов, которое приводит к терапевтическому эффекту, при введении их в смеси, последовательно или одновременно. Термины "лечение, терапия", используемые в данном описании и в формуле изобретения, означают профилактику или улучшение состояний, уменьшение повреждения тканей и/или симптомов, связанных с дисфункцией поляризации и проводимости клеточных мембран.

Соединения Формулы 1 могут быть получены различными методами, например описанными в примерах, проиллюстрированными Схемами реакций, изменение которых очевидно для специалиста.

1.2-Диарилгетероциклы

Триазолонны типа I и II получают, как показано на Реакционных схемах 1 и 2 (см. в конце описания). Например, фенилуксусную или бензойную кислоты (где n= 0) активируют в виде их хлорангидридов и осуществляют сочетание с анилином. Полученные амиды III и IV обрабатывают пентахлоридом фосфора в бензоле с обратным холодильником и промежуточные иминоилхлориды улавливают безводным гидразином с получением амидразонов V и VI соответственно. Циклизация амидразонов обработкой карбонилдиимидазолом в ТГФ приводит к образованию триазолонной циклической системы. Деметилирование завершают при нагревании триазолоннов при 225°C в присутствии гидрохлорида пиридина, затем выделяют с хорошими выходами (~45-55%).

Реакционные схемы 3-5 (см. в конце описания) иллюстрируют получение нескольких родственных кольцевых систем. Триазолтион VII получают из амидразона V обработкой 1,1'-тиокарбонилдиимидазолом в ТГФ с последующим деметилированием гидрохлоридом пиридина (Реакционная схема 3). Конденсация того же амидразона V с бромистым цианом в присутствии бикарбоната натрия приводит к получению аминотриазола VIII после того, как деметилирование более чувствительного аминотриазола осуществляли трехбромистым бором в холодном (0°C) метиленхлориде.

Имидазолы, как показано на Реакционной схеме 4, получают при улавливании промежуточных иминоилхлоридов III и IV диэтилацеталем аминоацетальдегида. Нагревание ацеталей с обратным

холодильником в бензоле с ловушкой Дина-Старка вызывает циклизацию с образованием имидазольных колец, которые подвергают деметилированию гидрохлоридом пиридина с получением систем IX и X. Третий имидазол XI получают конденсацией анилина с 5-хлор-2-метоксибензальдегидом.

Промежуточный имин обрабатывают тозилметилизоцианидом в основной среде с образованием имидазола IX после деметилирования BBr_3 .

Добавление 2-аминоацетофенона к 5-хлор-2-метоксиизоцианату, как показано на Реакционной схеме 5, приводит к получению 2-оксофенетилмочевины XII, которая после растворения в концентрированной серной кислоте при 0°C циклизуется и после деметилирования трехбромистым бором приводит к получению имидазола XIII. Имидазолиндион XIV получают конденсацией N-(5-хлор-2-метоксифенил)мочевины с фенилглиоксалем с последующим деметилированием при действии трехбромистого бора.

1-Арил-3-бензилгетероциклы

Синтез 1-арил-3-бензилгетероциклов показан на Реакционных схемах 6 и 8-10 (см. в конце описания). Оксадиазолон, полученные известными в литературе методами, алкилируют бензилбромидом в присутствии карбоната калия в ацетонитриле с обратным холодильником. Для получения тех же продуктов используют также второй способ - алкилирование оксадиазолонов бензиловыми спиртами в условиях реакции Мицунобу. Когда $\text{Y}=\text{H}$, деметилирование трехбромистым бором приводит к получению продукта XV. В случае аналогов, когда $\text{Y}=\text{NHAc}$, метилэфирные производные гидролизуют в 10% смеси HCl /этанол с обратным холодильником с образованием анилинов, а деметилирование приводит к образованию продуктов структуры XVI.

Еще один аналог, хлорпроизводное XVII, получают путем деметилирования и селективного хлорирования сульфурилхлоридом в присутствии каталитического количества диизобутиламина перед гидролизом ацетата.

Для некоторых аналогов (а именно, когда $\text{X}'=\text{2-пиридинил}$, 1-имидазол, 1-метил-2-имидазол, этилметиламино или 4-морфолинилметил) предшественники бензиловых спиртов для реакции Мицунобу являются коммерчески недоступными. Получение этих соединений показано на Реакционной схеме 7.

Реакционная схема 7 (см. в конце описания).

Для всех соединений бензиловые спирты получают путем восстановления альдегида или сложного эфира. Арильные кольца подвергают функционализации путем сочетания или алкилирования.

Реакционная схема 8 (см. в конце описания).

Модификацию арильного цикла (когда $\text{R}^1=\text{F}$, $\text{R}^3=\text{CF}_3$ и $\text{R}^3=\text{F}$, $\text{R}^4=\text{CF}_3$) проводят путем замещения фтора имидазолом с получением XVIII после деметилирования гидрохлоридом пиридина (Реакционная схема 8).

В одном примере оксадиазолоновая

система реагирует легко с реагентом Лавессона с образованием тионового аналога XIX после деметилирования трехбромистым бором.

5 Реакционная схема 9 отражает модификацию анилина с получением нескольких производных при обработке бромацетилбромидом и последующим алкилированием ($\text{QN} = \text{морфолин}$, тиоморфолин, N-метилпиперазин, N-фенилпиперазин, N-бензилпиперазин, диметиламин) с получением после деметилирования продукта XX.

10 Конверсия того же анилина в изоцианат или изотиоцианат, добавление диэтилацетата аминоацетальдегида и циклизация приводит к получению имидазола (тиона) XXI.

15 Триазолон получают, как показано на Реакционной схеме 10. Алкилирование этокситриазола в ДМФ в присутствии гидрида натрия приводит к образованию продуктов XXII и региоизомера (не показан) в виде смеси (1:1). Продукты очищают хроматографией на силикагеле и этокситриазол подвергают гидролизу в 10% HCl /этанол с целью получения триазолонового цикла. Гидролиз ацетата также происходит в этих условиях ($\text{Y}=\text{NHAc}$), деметилирование 25 трехбромистым бором позволяет получить триазолон Формулы XXIII.

1,3-Диарилгетероциклы

Реакционная схема 11 (см. в конце описания).

30 Алкилирование хлороксазона d^r - бром-4-(трифторметил)ацетофеноном в среде гидрид натрия/ДМФ позволяет получить бензооксазолон XXIV с хорошим выходом (Реакционная схема 11). Последующая обработка ацетатом аммония с обратным 35 холодильником в среде уксусной кислоты вызывает перегруппировку с образованием имидазола XXV.

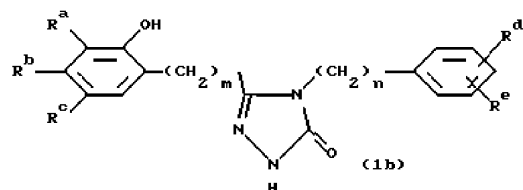
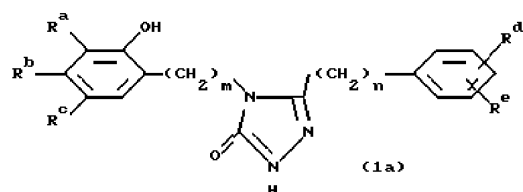
Оксадиазолон XXVI, показанный на Реакционной схеме 12 (см. в конце описания), 40 получают ацилированием фенилгидразина активированными бензойными кислотами. Циклизация полученного гидразида карбонилдиимидазолом приводит к образованию оксадиазолонового цикла, гидролиз (как и выше, когда $\text{N}=\text{NHAc}$) перед 45 деметилированием трехбромистым бором позволяет получить XXVI.

Ряд триазолонов получают, как показано на Реакционной схеме 13 (см. в конце описания).

50 Конденсация глиоксальных кислот с фенилгидразинами в среде этанола с обратным холодильником приводит к получению карбоновых кислот XXVII. Обработка дифенилфосфорилазидом привела к образованию изоцианатов, которые вследствие внутримолекулярной

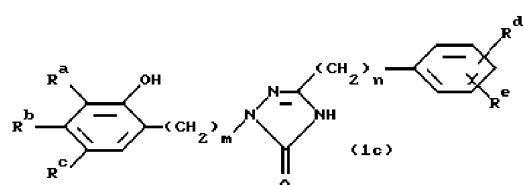
55 перегруппировки превращаются после деметилирования трехбромистым бором в триазолон XXVIII. Региоизомерный триазолон XXIX получают аналогичным образом, но гидразин и глиоксальная кислота меняются местами в реакции замещения, как 60 показано на Реакционной схеме 14 (см. в конце описания).

Согласно одному предпочтительному варианту изобретения соединения имеют Формулу (1a) или Формулу (1b)



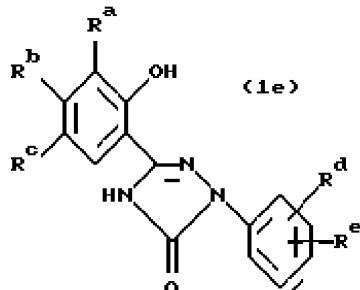
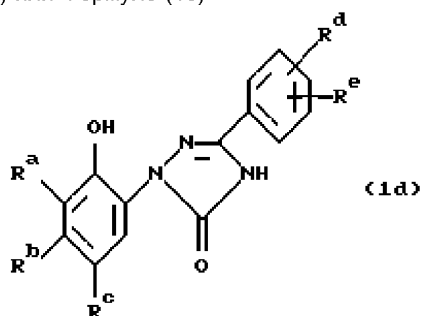
где R^a - R^e обозначены выше. В предпочтительных соединениях Формулы (1a) или Формулы (1b) R^a и R^b обозначают H, OH, NH_2 или Cl; R^c обозначает Cl; R^d и R^e обозначают CF_3 или H; $m=0$, $n=0$ или 1.

Согласно другому предпочтительному варианту изобретения соединения имеют Формулу (1c)



где R^a - R^e указаны выше. В предпочтительных соединениях Формулы (1c) R^a и R^b обозначают H, OH, NH_2 или Cl; R^c обозначает Cl; R^d и R^e обозначают H, CF_3 или Cl; $m=0$ или 1 и $n=0$.

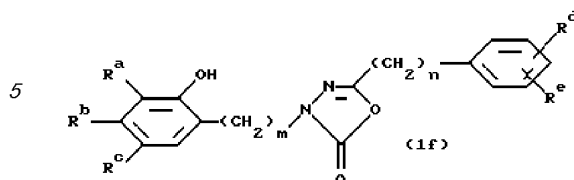
Согласно еще одному предпочтительному варианту соединения соответствуют Формуле (1d) или Формуле (1e)



где R^a и R^b обозначают водород, гидроксил, хлор или NH_2 ; R^c обозначает хлор; R^d и R^e обозначают водород, трифторметил, фтор или хлор. Обычно предпочтительно, чтобы, по меньшей мере, один из R^d и R^e обозначал трифторметил или хлор.

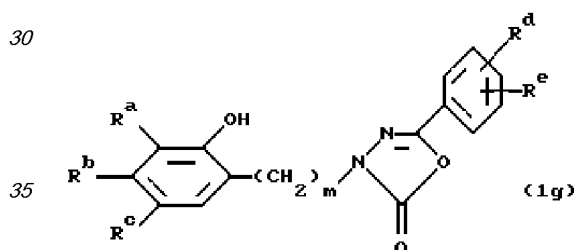
Согласно еще одному предпочтительному

варианту соединения имеют Формулу (1f)



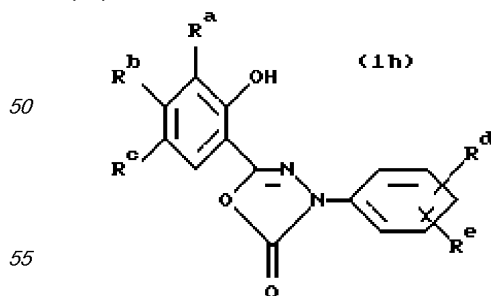
R^a , R^b и R^c каждый независимо выбирается из водорода, галогена, OH, CF_3 , NO_2 или $-(NH-CO-CH_2)_p-NR^fR^g$, при условии, что R^c не обозначает водород; и когда R^a и R^b обозначают водород; R^c может быть гетероциклом, выбранным из группы, состоящей из имидазол-1-ила, морфолинметила, N-метилимидазол-2-ила и пиридин-2-ила; R^d и R^e каждый независимо выбран из водорода, галогена, CF_3 , NO_2 или имидазол-1-ила; m , n и p каждый независимо равен 0 или 1; и R^f и R^g каждый независимо обозначает водород, C_{1-4} алкил; или R^f и R^g , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, включающей N-метилпиперазин, морфолин, тиоморфолин, N-бензилпиперазин и имидазолинон.

Согласно еще одному предпочтительному варианту соединения соответствуют Формуле (1g)



где R^a и R^b обозначают H, OH, C1 или NH_2 ; R^c обозначает хлор; R^d и R^e обозначают H, CF_3 или C1. Обычно предпочтительно, чтобы, по меньшей мере, один из R^d и R^e обозначал CF_3 или C1 в соединениях Формулы (1g).

Согласно еще одному предпочтительному варианту соединения соответствуют Формуле (1h)



где R^a и R^b обозначают водород, гидроксил, хлор или NH_2 ; R^c обозначает хлор; R^d и R^e обозначают водород, трифторметил или хлор. Обычно предпочтительно, чтобы, по меньшей мере, один из R^d и R^e обозначал CF_3 или C1 в соединениях Формулы (1h).

Предпочтительные соединения включают:

4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[3,5-бис(трифторметил)фенил] - 2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он;

4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]
-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он;
4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[3-(трифторметил)фенил]
-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он;
4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-(4-фторфенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он;
4-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]
-5-[4-(трифторметил)фенил]-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он;
4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[[4-(трифторметил)фенил] метил]
-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он;
4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
4-хлор-2-[2-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-имидазол-1-ил]фенол;
5-(5-хлор-2-гидроксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он;
4-хлор-2-[1-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-имидазол-2-ил]фенол;
4-хлор-2-[1-фенил-1Н-имидазол-1-ил]фенол;
4-хлор-2-[3-амино-5-[4-(трифторметил)фенил]-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]фенол;
1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-имидазол;
1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1,3-дигидро-5-фенил-2Н-имидазол-2-он;
3-[(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[3,4-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[3,5-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[2-гидроксифенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[[2-гидрокси-5-хлорфенил]метил]-5-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-фтор-3-(трифторметил)-фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[[2-гидрокси-5-хлорфенил]метил]-5-[2-хлор-5-(трифторметил)-фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[[2-гидрокси-5-хлорфенил]метил]-5-[3,5-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[2-фтор-4-(трифторметил)-фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[(4-амино-3,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[3,4-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[(5-хлор-2-гидрокси фенил)метил]-5-[2-

(1Н-имидазол-1-ил)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[2-(1Н-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[[2-гидрокси-5-(4-морфолинилметил)фенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[5-хлор-4-[(этилметиламино)-2-гидроксифенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[[2-гидрокси-5-(2-пиридинил)фенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[[5-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)-2-гидроксифенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[[2-гидрокси-5-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)фенил]метил]-5-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[[2-гидрокси-5-(1Н-имидазол-1-ил)фенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
3-[[2-гидрокси-5-(1Н-имидазол-1-ил)фенил]метил]-5-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он;
N-[2-хлор-4-[[1,5-дигидро-5-оксо-3-[4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-1-ил]метил]-5-гидроксифенил]-4-морфолинацетамид;
N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-4-тиоморфолинацетамид;
N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-4-метил-1-пиперазин ацетамид;
N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-4-фенил-1-пиперазинацетамид;
N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-4-бензил-1-пиперазинацетамид;
N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-2-(диметиламино)ацетамид;
N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[1,1'-бифенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-4-метил-1-пиперазинацетамид;
N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[нафт-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-4-морфолинацетамид;
3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-тион;
3-[[5-хлор-4-(2,3-дигидро-2-оксо-1Н-имидазол-1-ил)-2-гидрокси-фенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-окса-

иазол-2(3H)-он;

3-[[5-хлор-4-(2,3-дигидро-2-тио-1H-имидазо-л-1-ил)-2- гидроксифенил]-метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-окса-диазол- 2(3H)-он;

2-[(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-2,4-дигидро-5-[4-(трифторметил)фенил]-3H-1,2,4-триазол-3-он;

2-[(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-2,4-дигидро-5-[3,4-дихлорфенил]-3H-1,2,4-триазол-3-он;

2-[(5-хлор-2- гидроксифенил)метил]-2,4-дигидро-5-[4-(трифторметил)-фенил]-3H-1,2,4-триазол-3-он;

5-[(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[4-(трифторметил)-фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он];

5-[(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)-3-фенил-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он];

5-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[4-(трифторметил)-фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

5-[(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[3,4-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он];

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[4-(трифторметил)- фенил] - 1, 2, 4(3H) -триазол-5-он;

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[2-(трифторметил)-фенил] - 1, 2, 4(3H) -триазол-5-он; -

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[3,5-бис(трифторметил)-фенил] - 1, 2, 4(3H) -триазол-5-он;

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[2,4-бис(трифторметил)-фенил] - 1, 2, 4(3H) -триазол-5-он;

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[3-хлор-4-(трифторметил)-фенил]- 1, 2, 4(3H) - триазол-5-он; и

5-[5-хлор-2-гидроксифенил]-2,4-дигидро-2-[4-(трифторметил)фенил] - 1, 2, 4(3H) -триазол-3-он.

Согласно данному аспекту данное изобретение предусматривает способ лечения или защиты от нарушения здоровья, опосредованный открытием активированных кальцием K⁺ каналов (BK каналов) с большой проводимостью у млекопитающих, нуждающихся в этом, который заключается во введении указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения Формулы 1 или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. Соединения Формулы 1 предпочтительны при лечении ишемии, судорог, астмы, синдрома раздраженной толстой кишки, мигрени, черепно-мозговых травм, нарушения эрекции у мужчин и недержания мочи и других нарушений здоровья, чувствительных к активности BK каналов. Наиболее предпочтительно использовать соединения Формулы 1 при лечении церебральной ишемии.

Согласно еще одному аспекту данное изобретение предусматривает фармацевтические композиции, включающие, по меньшей мере, одно соединение Формулы 1 в смеси с фармацевтической добавкой, носителем или разбавителем.

Биологическая активность

Калиевые (K⁺) каналы представляют собой структурно и функционально отличающиеся друг от друга семейства избирательных по

отношению к K⁺

белков, которые повсеместно обнаруживаются в клетках, что свидетельствует об их центральной роли в регулировании целого ряда ключевых функций клеток [Rudy, B., Neuroscience, 25: 729-749 (1988)]. Будучи широко распределенными как класс, K⁺ каналы размещены дифференцированно как индивидуальные члены этого класса или семейства [Gehlert, D.R. et al., Neuroscience, 52: 191-205 (1993)]. В общем активация K⁺ каналов в клетках, особенно в возбуждаемых клетках, таких как нервные клетки и клетки мышц, приводит к гиперполяризации клеточной мембраны или, в случае деполяризованных клеток, к повторной поляризации. Помимо действия в качестве "фиксатора" эндогенного потенциала мембраны, K⁺ каналы могут реагировать на такие важные изменения в клетках, как изменения внутриклеточной концентрации АТФ или внутриклеточной концентрации кальция (Ca²⁺). Ключевая роль K⁺ каналов в регулировании различных функций клеток делает их особенно важными мишенями для терапевтического воздействия [Cook, N.S., Potassium channels: Structure, classification, function and therapeutic potential. Ellis Horwood, Chichester (1990)]. Один класс K⁺ каналов, активированные Ca²⁺ K⁺ каналы большой проводимости (BK или ВК каналы) регулируется трансмембранным потенциалом, концентрацией внутриклеточного Ca²⁺ и рядом других факторов, таких как степень фосфорилирования канального белка [Latorre, R., et al., Ann. Rev. Physiol., 51: 385-399 (1989)]. Высокое значение проводимости единичного канала (обычно более 150 пСм) и высокая степень специфичности для K⁺ (BK) каналов показывают, что небольшое число каналов могло бы оказывать сильное влияние на проводимость мембран и возбуждение клеток. Кроме того, увеличение вероятности открывания каналов с возрастом концентрации внутриклеточного Ca²⁺ свидетельствует о вовлеченности BK каналов в модуляцию зависящих от Ca²⁺ процессов, таких как секреция и сокращение мышц [Asano, M., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 267: 1277-1285 (1993)].

Вещества, открывающие BK каналы, оказывают воздействие на клетки путем увеличения вероятности открывания указанных каналов [McKay, M.C., et al., J. Neurophysiol. , 71: 1873-1882 (1994); and Olesen, S.-P., Exp. Opin. Invest. Drugs, 3: 1181-1188 (1994)]. Это увеличивает вероятность открывания отдельных BK каналов в совокупности приводит к гиперполяризации клеточных мембран, особенно в деполяризованных клетках, вызванной значительным возрастом проводимости всей клетки, опосредованной BK.

Способность соединений, описанных в данной заявке, открывать BK каналы и приводить к увеличению переноса (K⁺) наружу из клетки, опосредованного BK, оценивалась в условиях фиксации потенциала путем определения способности указанных соединений увеличивать перенос ионов из клетки, опосредованный клонированными BK млекопитающих (mSlo или hSlo), гетерологично экспрессированными в ооцитах

шпорцевой лягушки (*Xenopus*) [Butler, A., et al., Science, 261: 221-224 (1993); and Dworetzky, S.I., et al., Mol. Brain Res., 27: 189-193 (1994)]. Две использованных ВК конструкции представляют собой почти идентичные по структуре белки-гомологи, они оказывали фармакологически идентичное действие в проводимых авторами изобретения исследованиях. Для разграничения ВК переноса и нативного тока (фоновое, не ВК) переноса использовали специфический и сильнодействующий блокатор ВК каналов, а именно токсин, называемый ибериотоксином (IBTX) [Galvez, A., et al., J. Biol. Chem, 265: 11083-11090 (1990)] в супермаксимальной концентрации (50 нМ). Относительный вклад переноса посредством ВК каналов в перенос ионов из клетки определяли путем вычитания переноса, сохраняющегося в присутствии IBTX (не ВК перенос), из профилей переноса, полученных во всех других условиях опыта (контроль, лекарство и промывка). Было определено, что в испытанных концентрациях соединения не влияют на нативный не ВК перенос в ооцитах. Все соединения были испытаны, по меньшей мере, в 5 ооцитах в концентрациях 1, 5 или 20 мкМ; действие выбранных соединений Формулы 1 на ВК перенос выражено в процентах от контрольного чувствительного к IBTX переноса и показано в Таблице 1. Записи осуществлялись с использованием стандартной двухэлектродной методики определения потенциала [Stuhmer, W., et al. Methods in Enzymology, Vol. 207: 319-339 (1992)]; протоколы потенциал-фиксация состояли из стадии деполяризации продолжительностью 500-750 мс от фиксированной величины потенциала -60мВ до +140мВ с шагом в 20 мВ. Экспериментальная среда (модифицированный раствор Барта) имела следующий состав (в мМ): NaCl (88), NaHCO₃ (2,4), KCl (1,0), HEPES (10), MgSO₄ (0,82), Ca(NO₃)₂ (0,33), CaCl₂ (0,41); pH 7,5.

Для определения способности этих соединений снижать потерю клеток в результате невральной ишемии использовали стандартную модель перманентной фокальной ишемии, включающей закупорку средней церебральной артерии у крысы с самопроизвольной гипертензией (MCAO модель) [Tamura, A., et al. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, Volume 1, 53-60 (1981)].

Выбранные соединения оценивались на модели фокального приступа, включающего перманентную закупорку средней церебральной артерии (MCAO), у крысы с самопроизвольной гипертензией. Эта методика приводит к обширному неокортикальному инфаркту, который измеряется посредством исключения жизненно важных красителей в ряде срезов в мозгу через 24 часа после MCAO. В данном опыте соединения вводили внутривенно или внутривентриально через два часа после закупорки. Например, в этой модели соединение по Примеру 82 значительно снижало размер кортикального инфаркта примерно на 14 % при внутривентриальном введении (10 мг/кг) в виде единичного болюса через 2 часа после закупорки средней церебральной артерии по сравнению с контрольным опытом при

введении на носителе (2% ДМСО, 98% ФГ).

Результаты вышеописанных испытаний in vitro и in vivo показывают, что соединения по данному изобретению являются сильнодействующими веществами, открывающими активированные кальцием К⁺ каналы (ВК каналы) большой проводимости. Таким образом, соединения по изобретению пригодны для лечения нарушений у людей, возникающих вследствие дисфункции поляризации и проводимости клеточной мембраны и предпочтительно могут применяться для лечения ишемии, судорог, астмы, синдрома раздраженной толстой кишки, мигрени, черепно-мозговых травм, нарушения эрекции у мужчин, недержания мочи и других расстройств, чувствительных к активированию активности ВК каналов. Наиболее предпочтительно применять соединения Формулы 1 для лечения церебральной ишемии.

Следовательно, соединения Формулы 1 или фармацевтические композиции, их содержащие, пригодны для лечения, смягчения или устранения нарушений, связанных с ВК каналами. Такие нарушения включают ишемию, судороги, астму, синдром раздраженной толстой кишки, мигрень, черепно-мозговые травмы, нарушение эрекции у мужчин, недержание мочи и другие расстройства, чувствительные к действию веществ, открывающих калиевые каналы.

Согласно другому аспекту данное изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие, по меньшей мере, одно соединение Формулы 1 в сочетании с фармацевтическим адъювантом, носителем или разбавителем.

Согласно еще одному аспекту данное изобретение относится к способу лечения или профилактики нарушений, реагирующих на открытие калиевых каналов, у млекопитающего, который включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения Формулы 1 или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Согласно еще одному аспекту изобретение относится к способу лечения ишемии у млекопитающего, который включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения Формулы 1 или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Для использования в терапии фармакологически активные соединения Формулы 1 обычно вводятся в виде фармацевтической композиции, содержащей в качестве основного активного вещества, по меньшей мере, одно такое соединение в сочетании с твердым или жидким фармацевтически приемлемым носителем и, необязательно, с фармацевтически приемлемыми адъювантами и эксципиентами обычным методом.

Фармацевтические композиции включают подходящие дозированные формы для перорального, парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутрикожное и внутривенное), бронхиального или назального введения. Так, если используется твердый носитель, состав может быть в виде таблеток, может быть помещен в твердую желатиновую

капсулу в порошкообразной или гранульной форме или может быть в виде лепешки или пастилки. Твердый носитель может содержать обычные эксципиенты, такие как связующие агенты, наполнители, смазочные агенты для таблеток, измельчители, смачиватели и т.п. Если это желательно, таблетка может содержать пленочное покрытие, нанесенное известными методами. Если используется жидкий носитель, препарат может быть в виде сиропа, эмульсии, мягкой желатиновой капсулы, стерильного средства для инъекций, водной или неводной жидкой суспензии или может быть в виде сухого продукта, разводимого водой или другим носителем перед применением. Жидкие препараты могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие агенты, эмульгаторы, смачиватели, неводные носители (включая съедобные масла), стабилизаторы, а также ароматизаторы и/или красители. Для парентерального введения носитель обычно представляет собой стерильную воду, по меньшей мере, большей частью, хотя могут быть также использованы солевые растворы, растворы глюкозы и т. п. Суспензии для инъекций также можно использовать, в этом случае можно применять обычные суспендирующие агенты. К дозированным формам для парентерального введения могут быть добавлены обычные стабилизаторы, буферные агенты и т.п. Особенно полезно введение соединения Формулы 1 непосредственно парентерально.

Фармацевтические композиции получают обычными методами, пригодными для желательного препарата, содержащего соответствующие количества активного вещества, а именно соединения Формулы 1 по изобретению. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17th edition, 1985.

Доза соединений Формулы 1, необходимая для достижения терапевтического эффекта, зависит не только от таких факторов, как возраст, вес и пол пациента и метод введения, но также от степени активности калиевых каналов и активности конкретного соединения, используемого для лечения конкретной болезни. Доза конкретного соединения может быть введена в виде дозированной лекарственной формы и эта форма подбирается специалистом в данной области с учетом уровня активности. Решение о конкретной дозировке (и сколько раз принимать лекарство) принимает врач, и эта доза может меняться в зависимости от конкретных обстоятельств для получения желаемого терапевтического эффекта.

Подходящая доза соединения Формулы 1 или фармацевтической композиции, содержащей это соединение, для млекопитающего, включая человека, страдающего от заболеваний, указанных в данном описании, или рискующего заболеть такой болезнью, это количество активного ингредиента от примерно 0,1 мкг/кг до 100 мг/кг веса пациента. Для парентерального введения доза может колебаться от 1 мкг/кг до 100 мкг веса пациента в случае внутривенного введения. Активный ингредиент вводится предпочтительно или непрерывно, или в равных дозах от одного до четырех раз в день. Однако обычно вводят небольшую дозу и дозировка постепенно увеличивается

до тех пор, пока не будет определена оптимальная доза для пациента.

Однако следует иметь в виду, что количество вводимого соединения определяется врачом в зависимости от конкретных обстоятельств, включая вид заболевания, тип выбранного соединения, метод введения, возраст, вес пациента, его реакцию и степень распространения болезни.

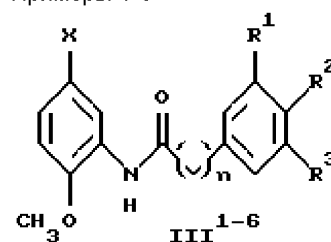
Нижеследующие примеры приведены для иллюстрации изобретения и не ограничивают данное изобретение, многие изменения изобретения входят в его объем.

ОПИСАНИЕ КОНКРЕТНЫХ ФОРМ ВОПЛОЩЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В нижеследующих примерах все температуры указаны в градусах Цельсия. Точки плавления были определены при помощи капиллярного устройства Gallenkamp'a для определения температуры плавления, температуры не были скорректированы. Протонный магнитный резонанс (¹H ЯМР) определяли на приборе Bruker AC 300. Все спектры снимали в указанных растворителях и слабополярные химические сдвиги указаны в единицах δ(внутренний стандарт тетраметилсилан (TMS) и константы межпротонного сочетания указаны в герцах (Гц). Расщепление указано следующим образом: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br, широкий пик; dd, дублет дублета; bd, широкий дублет; dt, дублет триплета; bs, широкий синглет, dq, дублет квартета. Инфракрасные (ИК) спектры с использованием бромида калия (KBr) снимали на спектрометре Perkin Elmer 781 от 4000 см⁻¹ до 400 см⁻¹, калибровали по поглощению полистирольной пленки при длине волны 1601 см⁻¹, величины приведены в обратных сантиметрах (см⁻¹). Масс-спектры низкого разрешения (MS) и кажущиеся молекулярные (MН⁺) или (M-H) определяли при помощи Finnigen TSQ 7000. Масс-спектры высокого разрешения определяли на Kratos MS50 методом FAB с использованием иодида цезия/глицерина в качестве внутреннего эталона. Результаты элементного анализа приведены в процентах по весу.

Нижеследующие препаративные примеры иллюстрируют способы получения промежуточных продуктов и методы получения продуктов в соответствии с изобретением. Специалистам в данной области очевидно, что соответствующее изменение исходных веществ и методов синтеза в нижеприведенных примерах также будет находиться в рамках данного изобретения.

Препаративный пример N 1 Примеры 1-6



Пример 1

N-(5-хлор-2-метоксифенил)-3,5-бис(трифторметил)бензамид

(III¹: X = Cl, n = 0, R¹ = R³ = CF₃, R² = H)

5-Хлоранизидин (5,6 г, 36,3 ммол) растворяют в ТГФ (350 мл) и по каплям в атмосфере азота при 0°C добавляют раствор 3,5- бис(трифторметил)бензоилхлорида (10,1 г, 36,6 ммол), растворенного в ТГФ (85 мл) с последующим добавлением триэтиламина (5,3 мл, 1,7 ммол). Раствор перемешивают 18 ч при 24°C и фильтруют для удаления Et3N • HCl. Концентрирование во вращающемся испарителе позволяет удалить растворитель и получить 13,08 г (90 %) белого твердого вещества. Перекристаллизация из смеси этанол/вода (2:1) позволяет получить бесцветные игольчатые частицы с точкой плавления 151-153 °C; ИК (KBr, ν см⁻¹) 3298, 1654, 1534, 1292, 1276, 1188, 1136, 804; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ : 3,83 (3H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,9 Гц), 7,26 (1H, dd, J = 8,8 Гц, 2,7 Гц), 7,76 (1H, d, J = 2,6 Гц), 8,33 (1H, br.s), 8,56 (2H, br.s), 10,25 (1H, br.s); MS(DCI)m/z: 398(MH⁺).

Анализ, вычислено: C₁₆H₁₀ClF₆NO₂: C, 48,32; H, 2,54; N, 3,52.

Найдено: C, 48,35; H, 2,57; N, 3,49.

Следующие амиды получены способом, подобным описанному в Примере 1.

Пример 2

N-(5-хлор-2-метоксифенил)-4-(трифторметил)бензамид

(III²: X = Cl, n = 0, R¹ = R³ = H, R² = CF₃)

т.пл. 113-115°C

Анализ, вычислено:

C₁₅H₁₁ClF₃NO₂ • 0,1H₂O: C, 54,34; H, 3,41; N, 4,23.

Найдено: C, 54,37; H, 3,34; N, 4,18.

Пример 3

N-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-(трифторметил)бензамид

(III³: X = Cl, n = 0, R¹ = CF₃, R² = R³ = H)

т.пл. 111-112,5°C

Анализ, вычислено: C₁₅H₁₁ClF₃NO₂: C, 54,65; H, 3,36; N, 4,25.

Найдено: C, 54,62; H, 3,33; N, 4,19.

Пример 4

N-(5-хлор-2-метоксифенил)-4-фторбензамид

(III⁴: X = Cl, n = 0, R¹ = R³ = H, R² = F)

т.пл. 131-134°C

Анализ, вычислено:

C₁₅H₁₁ClF₃NO₂ • 0,05H₂O: C, 59,93; H, 3,99; N, 4,99.

Найдено: C, 59,86; H, 3,97; N, 4,97.

Пример 5

N-(2-метокси-5-трифторметилфенил)-4-трифторметил-бензамид

(III⁵: X = CF₃, n = 0, R¹ = R³ = H, R² = CF₃)

т.пл. 132-133°C

Анализ, вычислено: C₁₆H₁₁F₆NO₂: C, 52,90; H, 3,05; N, 3,86.

Найдено: C, 52,78; H, 3,04; N, 3,87.

Пример 6

N-(5-хлор-2-метоксифенил)-4-(трифторметил)бензинасетамид

(III⁶: X = Cl, n = 1, R¹ = R³ = H, R² = CF₃)

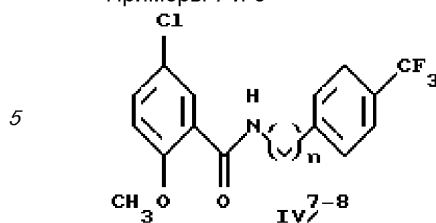
т.пл. 115-116°C

Анализ, вычислено:

C₁₆H₁₃ClF₃NO₂ • 0,1H₂O: C, 55,63; H, 3,85; N, 0,6.

Найдено: C, 55,86; H, 3,72; N, 3,98.

Примеры 7 и 8



Пример 7

5-хлор-2-метокси-N-[4-(трифторметил)фенил]бензамид (IV⁻⁷: n = 0)

т.пл. 131,5-132,5°C

Анализ, вычислено:

C₁₅H₁₁ClF₃NO₂ • 0,01H₂O: C, 54,62; H, 3,37; N, 4,25.

Найдено: C, 54,61; H, 3,33; N, 4,18.

Пример 8

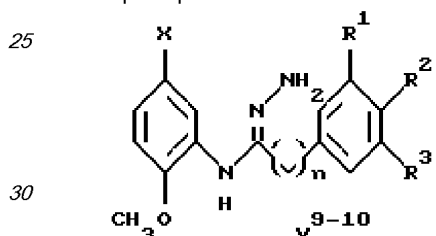
5-хлор-2-метокси-N-[4-(трифторметил)фенил]бензацетамид (IV⁻⁸: n = 1)

т.пл. 112-113°C

Анализ, вычислено: C₁₆H₁₃ClF₃NO₂: C, 55,91; H, 3,81; N, 4,07.

Найдено: C, 55,97; H, 3,78; N, 4,07.

Пример 9 и 10



Пример 9

N-(5-хлор-2-метоксифенил)-3,5-бис(трифторметил)бензкарбонгидразон-амид (V⁹: X = Cl, n=0, R¹ = R³ = CF₃, R² = H)

N-(5-хлор-2-метоксифенил)-3,5-бис(трифторметил)бензамид (8 г, 20,1 ммол) растворяют в бензоле (100 мл) в атмосфере азота и добавляют пятихлористый фосфор (4,6 г, 22,1 ммол). Раствор нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч и растворитель удаляют в роторном испарителе. Остаток обрабатывают ТГФ (165 мл) и вносят по каплям при 0°C в атмосфере азота в раствор безводного гидразина (6,4 мл) в том же растворителе (165 мл). После выдерживания при 24 °C в течение 1 ч, реакционную смесь выливают в воду (200 мл) и экстрагируют этилацетатом (2 x 250 мл), органическую фазу промывают рассолом и сушат над сульфатом натрия.

Концентрирование дает 7,69 г (93%) с точкой плавления 117-120°C: ИК(KBr, ν см⁻¹) 3339, 3252, 1591, 1510, 1384, 1284, 1255, 1182, 1128; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 3,93 (3H, s), 5,66 (2H, br.s), 5,94 (1H, br. s), 6,25-6,26 (1H, m), 6,77-6,84 (2H, m), 7,78 (1H, s), 8,01 (2H,s); MS(DCI)m/z: 412(MH⁺).

Анализ, вычислено: C₁₆H₁₂ClF₆NO₃O: C, 46,68; H, 2,94; N, 10,21.

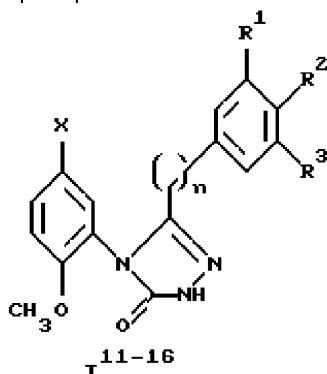
Найдено: C, 46,77; H, 2,83; N, 9,95.

Пример 10

N-(5-хлор-2-метоксифенил)-4-(трифторметил)бензкарбонгидразонамид (V¹⁰: X = Cl, n = 0, R¹ = R³ = H, R² = CF₃)

Вышеназванный амидразон получен способом, подобным описанному в примере 9.

т.пл. 94-95°C
 Масс-спектр высокого разрешения,
 вычислено: $C_{15}H_{13}ClF_3N_3O$: 344.0777
 Найдено: 344.077
 Dev: 2,2 ppm
 Примеры 11 и 16



Пример 11
 4-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-[3,5-
 бис(трифторметил)фенил]-2,4-дигидро-3Н-1,2-
 4-триазол-3-он (I¹¹: X=Cl, n=0, R¹=R³= CF₃,
 R²=H)

N-(5-хлор-2-метоксифенил)-3,5-
 бис(трифторметил)бензкарбогидразонамид (4
 г, 9,7 ммол) обрабатывают ТГФ (600 мл) в
 атмосфере азота. Добавляют 1,1'-
 карбонилдиимидазол (1,9 г, 11,72 ммол).
 Раствор перемешивают в течение 18 ч при
 24 °С, прежде чем удалить растворитель в
 ротаторном испарителе. Остаток обрабатывают
 этилацетатом (400 мл) и промывают
 раствором 0,1 N HCl (100 мл), водой (100 мл)
 и рассолом перед высушиванием MgSO₄.
 Перекристаллизация из ацетонитрила дает
 2,92 г (68,6%) с точкой плавления
 205,5-207 °С. ИК (KBr, ν = см⁻¹) 3170, 1726,
 1504, 1277, 1128; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO -
 d₆) δ : 3,48 (3H, s), 7,15 (1H, d, J = 9,0
 Гц), 7,55 (1H, dd, J = 8,9 Гц, 2,6 Гц), 7,69
 (1H, d, J = 2,6 Гц), 7,87 (2H, br.s), 8,17
 (1H, br.s), 12,50 (1H, br.s); MS(DCI)m/z:
 438(MH⁺).

Анализ, вычислено: $C_{17}H_{10}ClF_6N_3O_2$: C,
 46,65; H, 2,30; N, 9,60.

Найдено: C, 46,71; H, 2,20; N, 9,60.

Триазолоны из Примеров от 12 до 18
 получены способом, подобным описанному в
 Примере 11.

Пример 12
 4-(5-хлор-2-метоксифенил)-5-[4-
 (трифторметил)фенил]
 -2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (I¹²: X =
 Cl, n = 0, R¹ = R³ = H, R² = CF₃)

т.пл. 250-253°C

Анализ, вычислено:

$C_{15}H_{11}ClF_3N_3O_2 \cdot 0,03H_2O$: C, 51,91; H,
 3,01; N, 11,35.

Найдено: C, 52,11; H, 2,97; N, 11,32.

Пример 13

4-(5-хлор-2-метоксифенил)-5-[3-
 (трифторметил)фенил]
 -2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (I¹³: X =
 Cl, n = 0, R¹ = CF₃, R² = R³ = H)

т.пл. 207-209°C

Анализ, вычислено: $C_{16}H_{11}ClF_3N_3O_2$: C,
 51,98; H, 3,00; N, 11,37.

Найдено: C, 52,12; H, 2,84; N, 11,51.

Пример 14

4-(5-хлор-2-метоксифенил)-5-(4-фторфени
 л)-2,4- дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (I¹⁴: X
 = Cl, n = 0, R¹ = R³ = H, R² = F)

т.пл. 270-273°C

Анализ, вычислено:

$C_{15}H_{11}ClF_3N_3O_2 \cdot 0,02H_2O$: C, 56,30; H, 3,48;
 N, 13,13.

Найдено: C, 56,25; H, 3,39; N, 13,08.

Пример 15

N-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]
 -5-[4-
 (трифторметил)фенил]-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-тр
 иазол-3-он (I¹⁵: X - CF₃, n = 0, R¹ = R³ = H,
 R² - CF₃)

т.пл. 255-256°C

Анализ, вычислено: $C_{17}H_{11}F_6N_3O_2$: C,
 50,63; H, 2,75; N, 10,42.

Найдено: C, 50,61; H, 2,66; N, 10,45.

Пример 16

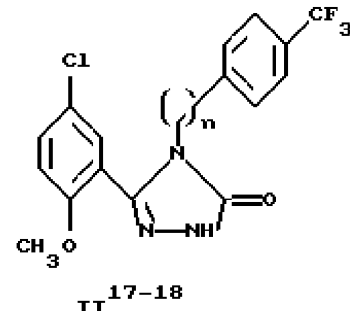
4-(5-хлор-2-метоксифенил)-5-[4-
 трифторметил)фенил]
 метил]-2,4-дигидро-5-3Н-1,2,4-триазол-3-он
 (I¹⁶: X = Cl, n = 1, R¹ = R³ = H, R² = CF₃)

т.пл. 154-155°C

Анализ, вычислено: $C_{17}H_{13}ClF_3N_3O_2$: C,
 53,21; H, 3,41; N, 10,95.

Найдено: C, 53,10; H, 3,46; N, 10,89.

Примеры 17 и 18



Пример 17

5-(5-хлор-2-метоксифенил)-4-[4-
 трифторметил)фенил]
 -2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (II¹⁷: n = 0)

т.пл. 213-214,5°C

Анализ, вычислено; $C_{16}H_{11}ClF_3N_3O_2$: C,
 51,19; H, 3,02; N, 11,35.

Найдено: C, 51,84; H, 2,95; N, 11,28.

Пример 18

5-(5-хлор-2-метоксифенил)-4-[4-
 трифторметил)фенил] метил]
 -2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (II¹⁸: n = 1)

т.пл. 134-136°C

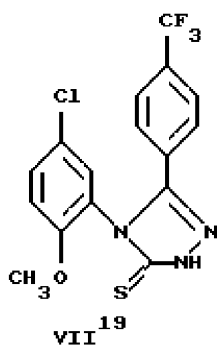
Анализ, вычислено:

$C_{17}H_{13}ClF_3N_3O_2 \cdot 0,1H_2O$: C, 52,94; H, 3,45;
 N, 10,89.

Найдено: C, 52,94; H, 3,22; N, 10,95.

Пример 19

4-(5-хлор-2-метоксифенил)-5-[4-трифторме
 тил)фенил] -
 2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион (VII¹⁹)



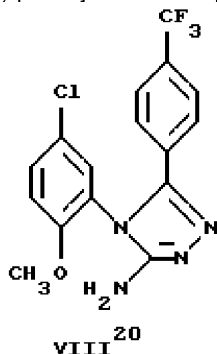
N-(5-хлор-2-метоксифенил)-4-(трифторметил)бензкарбогидразонамид (2,5 г, 7,27 ммол) растворяют в ТГФ (450 мл) в атмосфере азота и добавляют 1,1'-карбонилдиимидазол (1,95 г, 11,0 ммол). Раствор нагревают с обратным холодильником в течение 18 ч и удаляют растворитель в роторном испарителе. Остаток обрабатывают этилацетатом (400 мл) и промывают раствором 0,1N HCl (100 мл), водой (100 мл) и рассолом перед высушиванием MgSO₄. Перекристаллизация из ацетонитрила дает 1,91 г (68%) с точкой плавления 275-280 °С. ИК (KBr, ν = см⁻¹) 3080, 3058, 3020, 2916, 1506, 1488, 1322, 1288, 1174, 1130, 1110; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ : 3,51 (3H, s), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Гц), 7,53-7,57 (3H, m), 7,69 (1H, d, J = 2,6 Гц), 7,77 (2H, d, J = 8,4 Гц), 14,29 (1H, s); MS(DCI)m/z: 386(MH⁺).

Анализ, вычислено: C₁₆H₁₁ClF₃N₃OS • 0,06 CH₃N: C, 49,97; H, 2,90; N, 11,40.

Найдено: C, 50,03; H, 2,94; N, 11,07.

Пример 20

4-(5-хлор-2-метоксифенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]-4Н-1,2,4-триазол-3-амин (VIII²⁰)



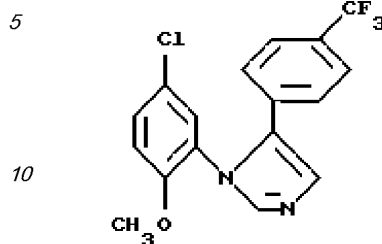
N-(5-хлор-2-метоксифенил)-4-(трифторметил)бензкарбогидразонамид (1,5 г, 4,36 ммол) растворяют в 1,диоксане (7 мл) и добавляют цианбромид (475 мг, 4,48 ммол). Добавляют по каплям при комнатной температуре раствор бикарбоната натрия (380 мг в 7 мл воды) и реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч. Добавляют дополнительно 7 мл воды к гетерогенной реакционной смеси, затем фильтруют и промывают водой. Перекристаллизация из ацетонитрила дает 922 мг (57,3 %) с точкой плавления 247-248 °С. ИК (KBr, ν = см⁻¹) 3416, 3076, 3052, 1652, 1561, 1504, 1322, 1110; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ : 3,60 (3H, s), 5,90 (2H, s), 7,22 (1H, d, J = 9,5 Гц), 7,47 (2H, d, J = 8,3 Гц), 7,54-7,57 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Гц); MS(DCI)m/z: 369(MH⁺).

Анализ, вычислено: C₁₆H₁₂ClF₃N₄O: C, 52,12; H, 3,28; N, 15,19.

Найдено: C, 52,19; H, 3,20; N, 15,29.

Пример 21

1-(5-хлор-2-метоксифенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-имидазол (XI²¹)



(XI²¹)

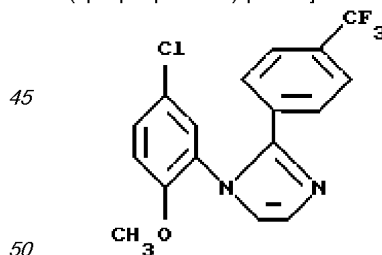
5-хлораинзидин (6,0 г, 38,2 ммол) и 4- $\alpha\alpha\alpha$ трифтортолилальдегид (6,6 г, 38,2 ммол) растворяют в метаноле (250 мл) и перемешивают в течение 3 ч. Растворитель удаляют упариванием и остаток обрабатывают бензолом (200 мл) и раствор нагревают с использованием аппарата Дина-Старка, чтобы удалить следы метанола, затем бензол отгоняют. Остаток переносят в ДМФА и в атмосфере азота тозилметилизоцианид (7,46 г, 3,82 ммол) и DBU (0,5 мл, 3,82 ммол). Реакционную смесь перемешивают при 24 °С в течение 48 ч, затем разбавляют водой (1 объем) и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают водой, рассолом и сушат. Хроматография, элюирование смесью 30% этилацетат/бензол, дает 1 г (8 %) с точкой плавления 158-159 °С; ИК (KBr, ν = см⁻¹) 1504, 1462, 1324, 1260, 1176, 1122; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 3,49 (3H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,9 Гц), 7,20-7,24 (3H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,2 Гц); 7,60 (1H, s); MS(DCI)m/z: 353(MH⁺).

Анализ, вычислено: C₁₇H₁₂ClF₃N₂O: C, 57,88; H, 3,43; N, 7,94.

Найдено: C, 58,08; H, 3,50; N, 7,91.

Пример 22

1-(5-хлор-2-метоксифенил)-244-(трифторметил)фенил]-1Н-имидазол (IX²²)



(IX²²)

N-(5-хлор-2-метоксифенил)-4-(трифторметил)бензамид (5,17 г, 15,7 ммол) растворяют в бензоле (100 мл) в атмосфере азота и добавляют пятихлористый фосфор (3,61 г, 17,3 ммол). Раствор нагревают с обратным холодильником в течение 2,5 ч и затем отгоняют в вакууме растворитель и хлорокись фосфора. Остаток обрабатывают ТГФ (55 мл) и вносят по каплям при 0 °С в атмосфере азота в раствор диэтилацетата аминоацетальдегида (5 мл, 34,4 ммол) в том же растворителе (50 мл). После перемешивания при 24 °С в течение 18 ч, реакционную смесь разбавляют диэтиловым эфиром (1,5 объема) и фильтруют. Фильтрат

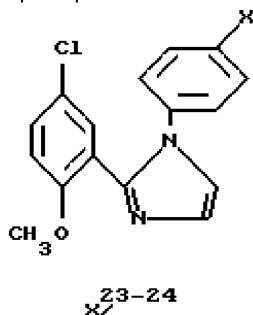
концентрируют в роторном испарителе с получением масла (7,63 г), которое растворяют в бензоле (500 мл). Добавляют два эквивалента $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6 г, 30 ммол) и раствор кипятят с обратным холодильником с насадкой Дина-Старка в течение 2 ч. Раствор концентрируют в роторном испарителе и остаток распределяют между этилацетатом и водой. Водную фазу экстрагируют этилацетатом и объединенные органические слои промывают водой, рассолом и затем сушат над сульфатом магния. Хроматография на SiO_2 , элюирование смесью 10% этилацетат/метилхлорид, дает твердое вещество с т.пл. 4,15 г (75%) с точкой плавления 117-120 °C; ИК (KBr, ν = см^{-1}) 1504, 1464, 1324, 1284, 1246, 1176, 1122, 1108, 1074, 846; ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ : 3,48 (3H, s), 7,17-7,21 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 1,3 Гц); 7,51-7,59 (4H, m); 7,66 (2H, d, J = 8,4 Гц); MS(DCI)m/z: 353(MH⁺).

Анализ, вычислено: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$: C, 57,89; H, 3,43; N, 7,94.

Найдено: C, 57,74; H, 3,40; N, 7,88.

Имидазолы из Примеров 23 и 24 получены способом, подобным описанному в Примере 22.

Примеры 23 и 24



Пример 23

2-(5-хлор-2-метоксифенил)-1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-имидазол (X^{23} : $\text{X} = \text{CF}_3$)

т.пл. 95-106 °C

Анализ, вычислено: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$: C, 57,89; H, 3,43; N, 7,94.

Найдено: C, 58,20; H, 3,56; N, 7,87.

Пример 24

2-(5-хлор-2-метоксифенил)-1-фенил-1H-имидазол (X^{24} : $\text{X} = \text{H}$)

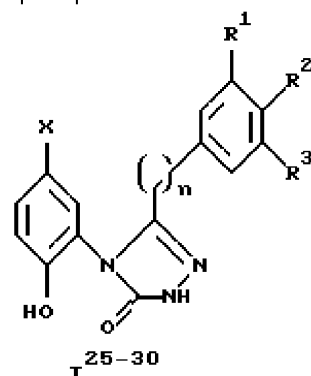
т.пл. 97-102 °C

Анализ, вычислено:

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 0,06\text{H}_2\text{O}$: C, 67,24; H, 4,63; N, 9,80.

Найдено: C, 67,02; H, 4,56; N, 9,72.

Примеры 25-30



Пример 25

4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[3,5-бис(трифторметил)фенил]

-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (I^{25} : $\text{X} = \text{Cl}$, $n = 0$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$)

5-[3,5-

бис(трифторметил)фенил]-4-(5-хлор-2-метокси фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (1,6 г, 3,6 ммол) смешивают с гидрохлоридом пиридина (6,7 г, 58 ммол) и нагревают при 225 °C в течение 1 ч. После охлаждения,

твердое вещество обрабатывают этилацетатом (25 мл) и водой (15 мл) и подвергают воздействию ультразвуком (баня) в течение нескольких минут для того, чтобы

отделить твердый остаток от стенок колбы, органическую суспензию разбавляют этилацетатом (100 мл), промывают водой (25 мл), насыщенным раствором карбоната натрия (25 мл) и рассолом. Концентрирование приводит к твердому продукту 1,46 г (95%), который перекристаллизовывают из

ацетонитрила. Т.пл. 275-278 °C. ИК (KBr, ν = см^{-1}) 3166, 1681, 1314, 1275, 1180, 1140; ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ : 6,92 (1H, d, J = 8,8 Гц), 7,38 (1H, dd, J = 8,8 Гц, 2,6 Гц), 7,58 (1H, d, J = 2,0 Гц), 7,91 (2H, s), 8,17 (1H, s), 10,45 (1H, s), 12,44 (1H, s); MS(DCI)m/z: 424(MH⁺).

Анализ, вычислено: $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{ClF}_6\text{N}_3\text{O}_2$: C, 45,36; H, 1,90; N, 9,92.

Найдено: C, 45,28; H, 1,89; N, 9,77.

Фенолы из Примеров от 26 до 36 получены способом, подобным описанному в Примере 25.

Пример 26

4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]

-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (I^{26} $\text{X} = \text{Cl}$, $n = 0$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CF}_3$)

т.пл. 292-294 °C

Анализ, вычислено: $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$: C, 50,68; H, 2,60; N, 11,73.

Найдено: C, 51,04; H, 2,74; N, 11,55.

Пример 27

4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[3-(трифторметил)фенил]

-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (I^{27} : $\text{X} = \text{Cl}$, $n = 0$, $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$)

т.пл. 232,5-233,5 °C

Анализ, вычислено: $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,05 \text{EtOAc}$: C, 50,70; H, 2,63; N, 11,67.

Найдено: C, 50,62; H, 2,56; N, 11,64.

Пример 28

4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-(4-фторфенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (I^{28} : $\text{X} = \text{Cl}$, $n = 0$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{F}$)

т.пл. 270,5-272,500

Анализ, вычислено:

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClFN}_3\text{O}_2 \cdot 0,075\text{H}_2\text{O}$: C, 54,77; H, 3,00; N, 13,69.

Найдено: C, 54,77; H, 3,04; N, 13,71.

Пример 29

[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]-5-[4-(трифторметил)фенил]

1-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (I^{29} : $\text{X} = \text{CF}_3$, $n = 0$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CF}_3$)

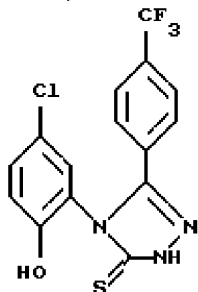
т.пл. 270-274 °C

Анализ, вычислено: $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$: C, 48,88; H, 2,42; N, 10,69.

Найдено: C, 49,36; H, 2,24; N, 10,82.

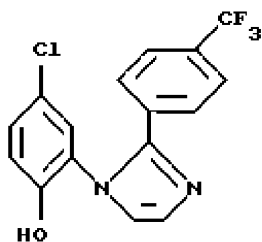
Пример 30

4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[[4-трифторметил]фенил]метил]-2.4-дигидро-3Н-1.2.4-триазол-3-он (I³⁰: X=Cl. n = 1, R¹=R³=H, R² = CF₃)
 т.пл. 270-274°C
 Анализ, вычислено: C₁₆H₁₁ClF₃N₃O₂: C, 51,98; H, 3,00; N, 11,37.
 Найдено: C, 51,92; H, 2,88; N, 11,23.
 Пример 31
 4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[4-трифторметил]фенил]-2.4-дигидро-3Н-1.2.4-триазол-3-тион (VII³¹)



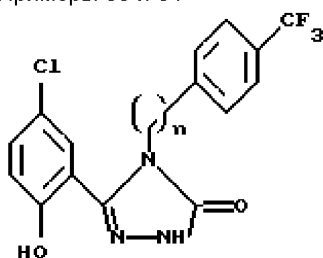
VII 31

т.пл. 274-276°C
 Масс-спектр высокого разрешения, вычислено: C₁₆H₉ClF₃N₃OS: 372.0185
 Найдено: 372.0197
 Dev: 3,2 ppm
 Пример 32
 4-хлор-2-[2-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-1.2.4-имидазол-1-ил]фенол (IX³²)
 т.пл. 252-254°C



IX 32

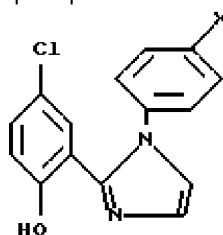
Анализ, вычислено: C₁₆H₁₀ClF₃N₂O: C, 56,74; H, 2,98; N, 8,27.
 Найдено: C, 56,65; H, 2,94; N, 8,14.
 Примеры 33 и 34



II 33-34

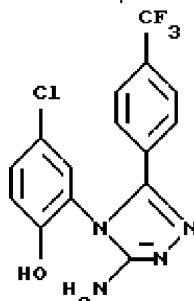
Пример 33
 5-(5-хлор-2-гидроксифенил)-4-[4-трифторметил]фенил]-2.4-дигидро-3Н-1.2.4-триазол-3-он (II³³: n = 0)
 т.пл. 236-238,5°C
 Анализ, вычислено: C₁₅H₉ClF₃N₃O₂ • 0,1 EtOAc:
 C, 50,75; H, 2,71; N, 11,53.
 Найдено: C, 50,97; H, 2,81; N, 11,32.
 Пример 34

5-(5-хлор-2-гидроксифенил)-4-[4-трифторметил]фенил]метил]-2.4-дигидро-3Н-1.2.4-триазол-3-он (II³⁴: n = 1)
 т.пл. 217-219°C
 Анализ, вычислено:
 C₁₆H₁₁ClF₃N₃O₂•0.1H₂O: C, 51,72; H, 3,04; N, 11,31.
 Найдено: C, 51,95; H, 2,90; N, 11,31.
 Примеры 35 и 36



V 35-36

Пример 35
 4-хлор-2-[1-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-имидазол-2-ил]фенол (X³⁵: X = CF₃)
 т.пл. 110-112,5°C
 Анализ, вычислено:
 C₁₆H₁₀ClF₃N₂O•0,01H₂O: C, 56,52; H, 3,01; N, 8,24.
 Найдено: C, 56,68; H, 2,86; N, 8,18.
 Пример 36
 4-хлор-2-[1-фенил-1Н-имидазол-2-ил]фенол (X³⁶: X = H) т.пл. 137-138,5°C
 Анализ, вычислено: C₁₅H₁₁ClN₂O: C, 66,55; H, 4,10; N, 10,35.
 Найдено: C, 66,76; H, 4,24; N, 10,26.
 Пример 37
 4-хлор-2-[3-амино-5-[4-(трифторметил)фенил]-4Н-1.2.4-триазол-4-ил]фенол (VIII³⁷)

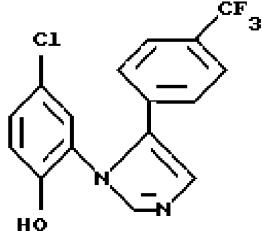


VIII 37

4-(хлор-2-метоксифенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]-4Н-1,2,4-триазол-3-амин (1,5 г, 4,1 ммол) обрабатывают метиленхлоридом (образуется суспензия), охлаждают до 0°C в атмосфере азота и добавляют от 3 до 6 экв. трехбромистого бора (25 мл, 1,0 М в CH₂Cl₂). Реакцию перемешивают при 24°C в течение 18 ч, добавляют 1 N гидроксид натрия (80 мл), растворитель удаляют в роторном испарителе, а остаток обрабатывают этилацетатом и достаточным количеством ТГФ для мольного растворения. После промывки 0,1 N раствором HCl и рассолом раствор сушат над MgSO₄. Хроматография, элюирование смесью 1% AcOH/5% метанола в дихлорметане, дает 795 мг (55%). Т.пл. 147-155°C.

Масс-спектр высокого разрешения,

вычислено: C₁₅H₁₀ClF₃N₄O: 355.0574
 Найдено: 355.0566
 Dev: 2,3 ppm
 Пример 38
 1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-имидазол (XI³⁸)



XI³⁸

Вышеназванный фенол получают с использованием BBr₃ по способу, описанному в примере 37.

Т.пл. 220-225°C

Анализ, вычислено:

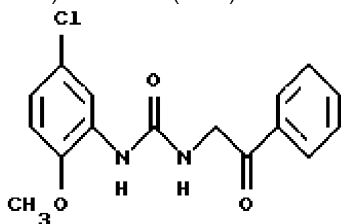
C₁₆H₁₀ClF₃N₂O_{0,15}H₂₀: C, 56,06; H, 2,94; N, 8,17.

Найдено: C, 55,65; H, 2,94; N, 7,81.

Препаративный пример N 2

Пример 39

N-(5-хлор-2-метоксифенил)-N'-(2-оксо-2-фенилэтил)мочевина (XII³⁹)



XII³⁹

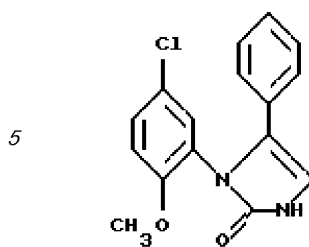
5-хлор-2-метоксифенилизотиоцианат (5,3 г, 29 ммол) растворяют в ТГФ (250 мл) в атмосфере азота и нагревают до 60°C. К этому раствору добавляют 2-аминоацетофенон HCl (5 г, 29 ммол) и затем триэтиламин (3,8 г, 30 ммол). После перемешивания в течение 1,5 ч реакционную смесь разбавляют этилацетатом (2 объема) и промывают 1 N раствором HCl, насыщенным раствором карбоната натрия, рассолом и сушат над MgSO₄. Концентрирование дает твердое вещество, которое промывают диэтиловым эфиром, 6 г (65%). Т.пл. 171-173°C. ИК (KBr, ν = см⁻¹) 3336, 1706, 1644, 1600, 1560, 1482, 1262, 1220, 1182, 1126; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3,79 (3H, s), 4,84 (2H, d, J = 4,3 Гц), 5,97 (1H, br.s), 6,71 (1H, d, J = 8,7 Гц), 6,88 (1H, dd, J = 8,7 Гц, 2,5 Гц), 7,97-8,00 (2H, m), 8,18 (1H, d, J = 2,5 Гц); MS(DCI)m/z: 319(MH⁺).

Анализ, вычислено: C₁₆H₁₅ClN₂O₃: C, 60,28; H, 4,74; N, 8,79.

Найдено: C, 60,17; H, 4,64; N, 8,70.

Пример 40

1-(5-хлор-2-метоксифенил)-1.3-дигидро-2Н-имидазол-2-он (XIII⁴⁰)



XIII⁴⁰

(5-хлор-2-метоксифенил)-N'-(2-оксо-2-фенилэтил)мочевина (4 г, 12,7 ммол) добавляют к охлажденной (0 °C) концентрированной серной кислоте и перемешивают 3 ч. Реакционную смесь выливают на ледяную воду (2 объема) и экстрагируют этилацетатом, промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, рассолом и высушивают над MgSO₄. Перекристаллизация из смеси диэтиловый эфир / ацетонитрил дает 1,35 г (36%). Т.пл. 133- 134°C: ИК (KBr, ν = см⁻¹) 2962, 1628,

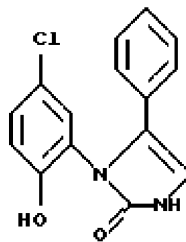
1576, 1236, 1144, 1130; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3,90 (3H, s), 6,77 (1H, d, J = 8,6 Гц), 6,91 (1H, dd, J = 8,6 Гц, 2,5 Гц), 7,16 (1H, s), 7,22-7,27 (1H, m), 7,35-7,40 (2H, m), 7,51-7,55 (3H, m), 8,29 (1H, d, J = 2,5 Гц); MS(DCI)m/z: 301(MH⁺).

Анализ, вычислено: C₁₆H₁₃ClN₂O₂: C, 63,90; H, 4,36; N, 9,31.

Найдено: C, 63,66; H, 4,30; N, 9,21.

Пример 41

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1.3-дигидро-5-фенил-2Н- имидазол-2-он (XIII⁴¹)



XIII⁴¹

Вышеназванный фенол получают с использованием BBr₃ по способу, описанному в примере 37.

Т.пл. 190-192°C

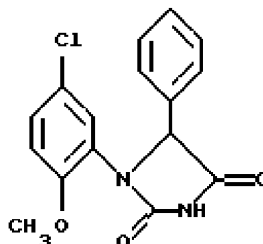
Анализ, вычислено: C₁₆H₁₁ClN₂O₂: C, 62,83; H, 3,87; N, 9,77.

Найдено: C, 62,87; H, 3,92; N, 9,82.

Препаративный пример N 3

Пример 42

1-(5-хлор-2-метоксифенил)-5-фенил-2.4-имидазолидиндион (XIV⁴²)



XIV⁴²

N-(5-хлор-2-метоксифенил)мочевину (1 г, 5 ммол) и моногидрат фенилглиоксала (760 мг, 5 ммол) обрабатывают абсолютным этанолом

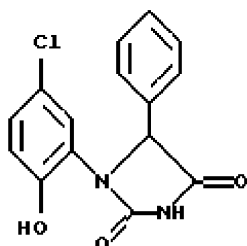
(100 мл) и уксусной кислотой (1 мл) и добавляют 1 мл конц. HCl. Реакционную смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником 3,5 ч и оставляют стоять при 24°C в течение 18 ч, затем концентрируют в роторном испарителе. Остаток растворяют в этилацетате, промывают насыщенным раствором карбоната натрия и рассолом. Перекристаллизация из смеси метилен хлорид/гексан дает 1 г (63%). Т.пл. 200°C. ИК (KBr, $\nu = \text{см}^{-1}$) 3168, 3064, 1772, 1701, 1504, 1444, 1426, 1408, 1260, 1190, 1150; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 3,59 (3H, s), 5,60 (1H, s), 6,80 (1H, d, $J = 8,8$ Гц), 7,14-7,37 (7H, m), 8,92 (1H, br.s); MS(DCI)m/z: 317(MH⁺).

Анализ, вычислено: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C, 60,67; H, 4,13; N, 8,84.

Найдено: C, 60,47; H, 4,12; N, 8,80.

Пример 43

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-фенил-2,4-имидазолидиндион (XIV⁴³)



XIV⁴³

Вышеназванный фенол получают с использованием ВВг₃ по способу, описанному в примере 37.

Т.пл. 235-236°C

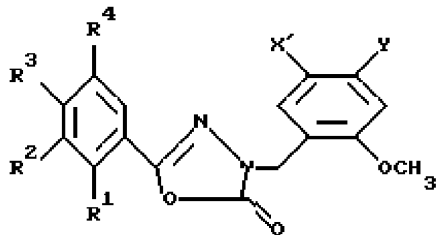
Анализ, вычислено: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C, 59,51; H, 3,66; N, 9,25.

Найдено: C, 59,27; H, 3,66; N, 9,51.

Препаративный пример N 4

Оксадиазолоновые исходные материалы получены в соответствии с процедурой, описанной в M.D. Mullican. et al., J. Med. Chem., 36, 1090 (1993).

Примеры 44-55



XV⁴⁴⁻⁵⁵

Пример 44

3-[[4-(ацетиламино)-5-хлор-2-метоксифенил]метил]-5-[3,4-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазо-2(3H)-он (XV⁴⁴: X' = Cl, Y = NHAc, R¹ = R⁴ = H, R² = R³ = Cl)

5-(3,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (2,0 г, 8,66 ммол), N-[4-(бромметил)-2-хлор-5-метоксифенил]ацетамид [JP 49049929] (2,2 г, 8,67 ммол), K₂CO₃ (1,9 г, 13,8 ммол) и KI (кат.) в ацетонитриле (50 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. После охлаждения реакционную смесь выливают в воду (300 мл), энергично перемешивают и фильтруют. Перекристаллизация из водного

ацетонитрила дает бледно-желтые кристаллы 2,2 г (57,8%). Т. пл. 200-201,5°C. ИК (KBr, $\nu = \text{см}^{-1}$) 3340, 1804, 1404, 1041, 850, 736; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 2,21 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,87 (2H, s), 7,22 (1H, s), 7,49 (1H, d, $J = 8,4$ Гц), 7,60 (1H, dd, $J = 8,4$ Гц, 2,0 Гц), 7,64 (1H, br.s), 7,86 (1H, d, $J = 2,0$ Гц), 8,11 (1H, s); MS(ES)m/z: 440(MH⁺).

Анализ, вычислено: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4$: C, 48,84; H, 3,19; N, 9,49.

Найдено: C, 49,07; H, 3,17; N, 9,61.

Следующие оксадиазолы получены способом, подобным описанному в Примере 44.

Пример 45

3-[[4-(ацетиламино)-5-хлор-2-метоксифенил]метил]-5-[3,5-дихлорфенил]-1-1,3,4-оксадиазо-2(3H)-он (XV⁴⁵: X' = Cl, Y = NHAc, R¹ = R³ = H, R² = R⁴ = Cl)

Т.пл. 144-145°C

Анализ, вычислено: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4$: C, 48,84; H, 3,19; N, 9,49.

Найдено: C, 48,83; H, 3,35; N, 9,72.

Пример 46

3-[[4-(ацетиламино)-5-хлор-2-метоксифенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1-1,3,4-оксадиазо-2(3H)-он (XV⁴⁶: X' = Cl, Y = NHAc, R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = CF₃)

Т.пл. 202-205,5°C

Анализ, вычислено:

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{ ТГФ}$:

C, 51,69; H, 3,58; N, 9,32.

Найдено: C, 51,71; H, 3,49; N, 9,30.

Пример 47

3-[[4-(ацетиламино)-5-хлор-2-метоксифенил]метил]-5-([1,1'-бифенил]-4-ил)-1-1,3,4-оксадиазо-2(3H)-он (XV⁴⁷: X' = Cl, Y = NHAc, R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = Ph)

Т.пл. 203-204°C

Анализ, вычислено: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$: C, 64,07; H, 4,48; N, 9,34.

Найдено: C, 64,02; H, 4,52; N, 9,21.

Пример 48

3-[[4-(ацетиламино)-5-хлор-2-метоксифенил]метил]-5-(2-нафталинил)-1,3,4-оксадиазо-2(3H)-он (XV⁴⁸: X' = Cl, Y = NHAc, R¹ = R⁴ = H, R³ = R⁴ = -C₂H₂-)

Т.пл. 209-211°C

Анализ, вычислено: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4$: C, 62,34; H, 4,28; N, 9,91. Найдено: C, 62,15; H, 4,37; N, 10,02.

Пример 49

3-[2-метоксифенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1-1,3,4-оксадиазо-2(3H)-он (XV⁴⁹: X' = H, Y = H, R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = CF₃)

Т.пл. 107,5-108,5°C

Анализ, вычислено: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: C, 58,29; H, 3,74; N, 8,00.

Найдено: C, 58,30; H, 3,61; N, 7,90.

Пример 50

3-[(5-хлор-2-метоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазо-2(3H)-он (XV⁵⁰: X' = Cl, Y = H, R¹=R²=R⁴=H, R³ = CF₃)

Т.пл. 144-145°C

Анализ, вычислено:

$C_{17}H_{12}ClF_3N_2O_3$ • 0,1 H_2O : C, 52,81; H, 3,91; N, 7,25.

Найдено: C, 53,03; H, 3,20; N, 7,31.

Пример 51

3-[(2-метокси-5-хлорфенил)метил]-5-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазо-2(3H)-он (XV⁵¹: $X' = Cl$, $Y = H$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = R^4 = CF_3$)

Т.пл. 127-128°C

Анализ, вычислено: $C_{18}H_{11}ClF_6N_2O_3$: C, 47,75; H, 2,45; N, 6,19.

Найдено: C, 47,83; H, 2,42; N, 6,17.

Пример 52

3-[(2-метокси-5-хлорфенил)метил]-5-[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазо-2(3H)-он (XV⁵²: $X' = Cl$, $Y = H$, $R^1 = Cl$, $R^3 = R^2 = H$, $R^4 = CF_3$)

Т.пл. 151-152°C

Анализ, вычислено: $C_{17}H_{11}Cl_2F_3N_2O_3$: C, 48,71; H, 2,64; N, 6,68.

Найдено: C, 47,39; H, 2,34; N, 6,78.

Пример 53

3-[(2-метокси-5-хлорфенил)метил]-5-[3,5-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазо-2(3H)-он (XV⁵³: $X' = Cl$, $Y = H$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = R^4 = Cl$)

Т.пл. 172-173°C

Анализ, вычислено: $C_{16}H_{11}Cl_3N_2O_3$: C, 49,83; H, 2,87; N, 7,26.

Найдено: C, 49,75; H, 2,86; N, 7,31.

Пример 54

3-[(5-хлор-2-метоксифенил)метил]-5-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазо-2(3H)-он (XV⁵⁴: $X' = Cl$, $Y = H$, $R^1 = F$, $R^3 = H$, $R^2 = R^4 = CF_3$)

Т.пл. 126-128°C

Анализ, вычислено: $C_{17}H_{11}ClF_4N_2O_3$: C, 50,70; H, 2,75; N, 6,96.

Найдено: C, 50,55; H, 2,66; N, 7,07.

Пример 55

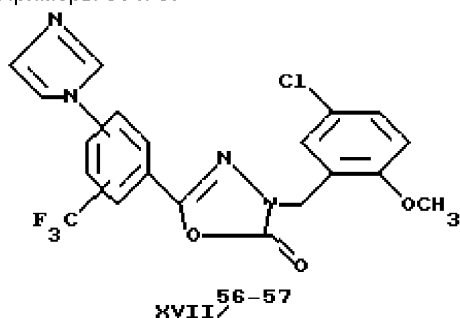
3-[(5-хлор-2-метоксифенил)метил]-5-[4-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазо-2(3H)-он (XV⁵⁵: $X' = Cl$, $Y = H$, $R^1 = R^4 = H$, $R^2 = CF_3$, $R^3 = F$)

Т.пл. 118-119°C

Анализ, вычислено: $C_{17}H_{11}ClF_4N_2O_3$: C, 50,70; H, 2,75; N, 6,96.

Найдено: C, 50,70; H, 2,72; N, 7,01.

Примеры 56 и 57



Пример 56

3-[(5-хлор-2-метоксифенил)метил]-5-[2-(1H-имидазол-1-ил)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазо-2(3H)-он (XVII⁵⁶)

3-[(5-хлор-2-метоксифенил)метил]-5-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазо-2(3H)-он (1,2 г, 2,97 ммол) и имидазол (269 мг, 3,95 ммол) обрабатывают ДМФА (7 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре и добавляют порциями гидрид натрия (135 мг, 4,6 ммол)

(80%), реакционную смесь нагревают при 80 °C в течение 3 ч. Раствор разбавляют насыщенным раствором хлористого аммония и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают водой, рассолом и сушат над $MgSO_4$. (Концентрирование) хроматография на SiO_2 , элюирование смесью 15% этилацетат/хлороформ дает 1,16 г (61%).

Т.пл. 143,5-151°C

Анализ, вычислено: $C_{20}H_{14}ClF_3N_4O_3$: C, 53,29; H, 3,13; N, 12,43.

Найдено: C, 53,36; H, 2,95; N, 12,24.

Следующий имидазол получен способом, подобным описанному в Примере 56.

Пример 57

3-[(5-хлор-2-метоксифенил)метил]-5-[4-(1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазо-2(3H)-он (XVII⁵⁷)

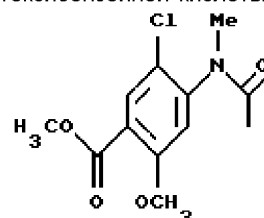
Т.пл. 148-150°C

Анализ, вычислено: $C_{20}H_{14}ClF_3N_4O_3$: C, 53,29; H, 3,13; N, 12,43.

Найдено: C, 53,15; H, 3,10; N, 12,24.

Пример 58

Метилловый эфир 4-(ацетилметиламино)-5-хлор-2-метоксибензойной кислоты



Метилловый эфир

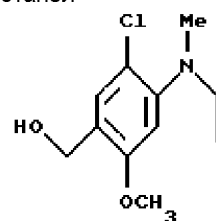
4-(ацетиламино)-5-хлор-2-метоксибензойной кислоты (10,0 г, 38,08 ммол) растворяют в безводном ТГФ (250 мл) в атмосфере азота и добавляют порциями 1,23 г гидрид натрия (80%, 41,0 ммол). Добавляют йодистый метил (2,5 мл, 40,1 ммол) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 5 ч, в течение этого времени добавляют дополнительные количества MeI и NaH для завершения реакции. Добавляют воду и раствор концентрируют в роторном испарителе, остаток обрабатывают этилацетатом и промывают водой, рассолом, сушат над $MgSO_4$. Хроматография на SiO_2 , элюирование смесью 55 % этилацетат, гексан, дает 4,77 г, (45%): т.пл. 105,5-107°C; ИК (KBr, $\nu = cm^{-1}$) 3040, 1712, 1662, 1242; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 1,72 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,84 (3H, s), 7,41 (1H, s), 7,81 (1H, s); MS(DCI)m/z: 272(MH+).

Анализ, вычислено: $C_{12}H_{14}ClNO_4$: C, 53,05; H, 5,19; N, 5,15.

Найдено: C, 53,05; H, 5,05; N, 4,96.

Пример 59

4-(этилметиламино)-5-хлор-2-метоксибензи нметанол

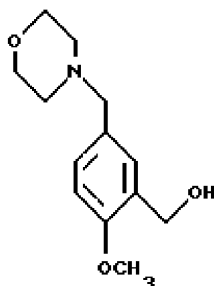


Метилловый эфир

4-(ацетиламино)-5-хлор-2-метоксибензойной

кислоты (2,0 г, 7.36 ммол) обрабатывают безводным ТГФ (50 мл) и 40 мл диэтилового эфира. Добавляют порциями алюмогидрид лития (558 мг, 14,7 ммол) и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, затем охлаждают до 0°C и нейтрализуют 1 N раствором гидроксида натрия. Полученную суспензию фильтруют и отфильтрованную соль энергично промывают ТГФ. Фильтрат концентрируют в ротормном испарителе с получением 1,6 г (89,5%) масла, представляющего собой смесь 5:1 продукта и 4-(ацетилметиламино)-5-хлор-2-метоксибензинметанола. Продукт: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,06 (3H t, J = 7,03 Гц), 2,69 (3H, s), 3,01 (2H, q, J = 7,0 Гц), 3,77 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,7 Гц), 5,01 (1H t, J = 5,7 Гц), 6,69 (1H, s), 7,27 (1H, s).

Пример 60
2-метокси-5-(4-морфолинилметил)бензметанол



Стадия A:
4-[(4-метоксифенил)метил]морфолин.
Интермедиат (промежуточный продукт)
4-метоксибензилхлорид (25 г, 0,16 мол), морфолин (14 г, 0,16 мол) и карбонат калия (22 г, 0,16 мол) обрабатывают ацетонитрилом и добавляют K₁ (8,7 г, 0,04 мол). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч, фильтруют, фильтрат концентрируют иazeотропной отгонкой с бензолом, получают 17,5 г (88%) в виде масла; ИК (пленка, ν) = см⁻¹ 2956, 2806, 1514, 1246, 1118, 866; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2,29 (4H, br.s), 3,35 (2H, s), 3,53 (4H t, J = 4,4 Гц), 3,71 (3H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Гц), 7,19 (2H, d, J = 8,5 Гц); MS(DCI)m/z: 208(MH⁺).

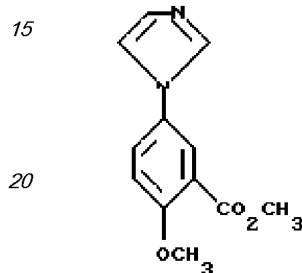
Стадия B:
2-метокси-5-(4-морфолинилметил)бензметанол
4-[(4-метоксифенил)метил] морфолин (5 г, 24,1 ммол) и растворитель N,N,N',N',N''-пентаметилдиэтилентриамин (PMDTA) (5,4 мл, 26,0 ммол) охлаждают до -78°C в безводном ТГФ в атмосфере азота и добавляют с помощью шприца 20 мл втор. -BuLi (1,3 M, 26,0 ммол). Реакционную смесь перемешивают 2 ч и добавляют ДМФА (3,5 мл, 40 ммол) и затем медленно доводят до комнатной температуры. Раствор концентрируют и остаток обрабатывают этилацетатом, промывают рассолом и сушат.

Полученный альдегид обрабатывают метанолом (500 мл) в атмосфере азота и добавляют порциями при комнатной температуре борогидрид натрия (875 мг, 23,0 мл). После перемешивания в течение 4,5 ч добавляют воду (20 мл) и раствор концентрируют в ротормном испарителе. Остаток распределяют между этилацетатом и водой и органическую фазу промывают

рассолом. Хроматография на SiO₂, элюирование смесью метанол/этилацетат/гексан (1: 2: 7), дает 2.3 г (40%) спирта в виде масла; ИК (пленка, ν = см⁻¹ 3400, 2810, 1612, 1500, 1250, 1116, 1034; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2.30 (4H, br.s), 3.36 (2H, s), 3.54 (4H t, J = 5,6 Гц), 3.73 (3H, s), 4.46 (2H, d, J = 5,6 Гц), 4.99 (1H t, J = 5,6 Гц), 6.85 (1H, d, J = 8,3 Гц), 7.10 (1H, dd, J = 8,2 Гц, 1,6 Гц), 7.30 (1H, s); MS(DCI)m/z: 238(MH⁺).

Пример 61

Метилловый эфир
5-(1H-имидазол-1-ил)-2-метоксибензойной кислоты

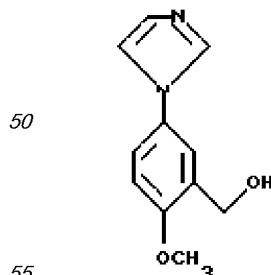


Метилловый эфир

5-бром-2-метоксибензойной кислоты (5 г, 20,4 ммол), имидазол (1,4 г, 20,6 ммол) и карбонат калия (2,6 г, 20,7 ммол) в ДМФА в атмосфере азота нагревают до 145°C и добавляют порциями иодид меди (1,5 г, 7,9 ммол). Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 18 ч, затем охлаждают и фильтруют через слой целита. Отфильтрованную соль тщательно промывают метанолом и фильтрат концентрируют в вакууме, остаток обрабатывают этилацетатом, промывают водой; рассолом и сушат. Хроматография на SiO₂, элюирование смесью метанол/этилацетат/гексан (1: 1: 3), дает 3 г, (63%); ИК (KBr, ν = см⁻¹ 3430, 1726, 1512, 1232, 1068; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ/ : 3,80 (3H, s), 3,85 (3H, s), 7,07 (1H, s), 7,27 (1H, d, J = 8,8 Гц), 7,69 (1H, s), 7,76-7,82 (2H, m), 8,18 (1H, s); MS(DCI)m/z: 233(MH⁺).

Пример 62

5-(1H-имидазол-1-ил)-2-метоксибензметанол



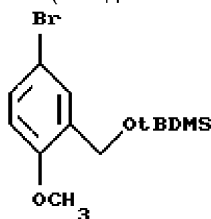
Метилловый эфир 5-(1H-имидазол-1-ил)-2-метоксибензойной кислоты (2,0 г, 8,6 ммол) охлаждают до 0°C в безводном ТГФ (50 мл) в атмосфере азота и добавляют алюмогидрид лития. Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при 24°C и добавляют воду (0,7 мл), а затем осторожно по каплям 15% раствор гидроксида натрия (0,7 мл). Полученную суспензию фильтруют и концентрируют с получением 1,3 г (74%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,81 (3H, s),

4,52 (2H, d, J = 4,3 Гц), 5,18 (1H, br.s), 7,04-7,06 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 8,7 Гц, 2,8 Гц), 7,52 (2H, d, J = 2,8 Гц), 7,58 (1H, s), 8,07 (1H, s). MS(DCI)m/z: 205(MH⁺).

Пример 63

2-метокси-5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензметанол

Стадия A:
[(5-бром-2-метоксифенил)метокси]
диметил(1,1-диметил-этил)силан



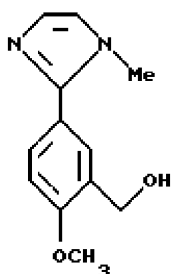
5-бром-о-анисальдегид (30 г, 0,14 мол) растворяют в ТГФ (30 мл) и 500 мл метанола. Добавляют порциями в течение 10 мин борогидрид натрия (8 г, 0,21 мол), раствор перемешивают в течение 3 ч и нейтрализуют 5% раствором HCl. Растворитель удаляют в ротонном испарителе и остаток обрабатывают этилацетатом, промывают 1N раствором HCl, водой, рассолом и высушивают над MgSO₄. Концентрирование приводит к 29,4 г (97,2%) масла.

Спирт (20,0 г, 0,092 мол), трет.-бутилдиметилсилил хлорид (15,28 г, 0,10 мол) и имидазол (13,82 г, 0,20 мол) перемешивают в ДМФА (100 мл) в течение 18 ч. Раствор выливают в воду (250 мл) и экстрагируют смесью гексан/диэтилэфир (1:2). Органическую фазу промывают 1 N раствором HCl, водой, рассолом и сушат над MgSO₄. Концентрирование дает масло, которое кристаллизуется при стоянии, 29,9 г (98%); т.пл. 28-29,5°C; ИК (KBr, ν = см⁻¹) 2954, 2930, 1488, 1464, 1258, 1094; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 3,75 (3H, s), 4,63 (2H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,6 Гц), 7,37 (1H, dd, J = 8,6 Гц, 2,6 Гц), 7,42 (1H, d, J = 2,5 Гц); MS(DCI)m/z: 331 (MH⁺).

Анализ, вычислено: C₁₄H₂₃BrO₂Si: C, 50,75; H, 7,00.

Найдено: C, 50,89; H, 6,95.

Стадия B: 2-метокси-5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензметанол



n-Бутиллитий (5,2 мл 2,5 М в гексане) добавляют по каплям к N-метилимидазолу (2 г, 24,4 ммол) в ТГФ (26 мл) в атмосфере азота при -78°C и раствор перемешивают 2,5 ч, затем добавляют хлорид цинка (3,33 г, 24,4 ммол), растворенный в 22 мл того же растворителя, и холодную баню удаляют. Спустя 30 мин прибавляют тетраакс(трифенилфосфин)палладий(0) (172 мг, 0,15 ммол), а затем [(5-бром-2-метоксифенил)метокси]диметил(1,1-

диметилэтил)силан (9,7 г, 29,3 ммол) в виде раствора в ТГФ (14 мл). Реакционную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры, добавляют дополнительно хлорид цинка (6,77 г, 24,4 ммол), растворенного в 30 мл ТГФ, и раствор вновь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель удаляют в ротонном испарителе, добавляют раствор динатриевой соли EDTA 56,4 г в 700 мл воды) и доводят pH до ~8. Продукт экстрагируют хлороформом, и органическую фазу промывают водой, рассолом и сушат (MgSO₄). Очистка флеш-хроматографией на SiO₂ (элюирование 35% ТГФ /бензол) дает 4,32 г (53%).

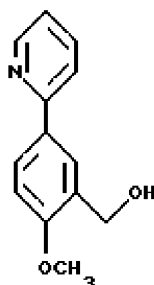
Продукт обрабатывают ТГФ (45 мл) и добавляют по каплям 17 мл раствора тетра-n-бутиламмоний фторида (1 М в ТГФ, 9,33 мол). Реакционную смесь перемешивают 4 ч, добавляют раствор (5 мл) хлорида аммония и затем насыщенный раствор NaCO₃ и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают рассолом и концентрируют. Перекристаллизация из этилацетата дает 2,22 г (79%); т. пл. 116,5-118 °C; ИК (KBr, ν = см⁻¹) 3170, 1612, 1506, 1478, 1358, 1252, 1054; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,69 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,53 (2H, d, J = 5,7 Гц), 5,16 (1H, t, J = 5,7 Гц), 6,92 (1H, d, J = 1,1 Гц), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Гц), 7,18 (1H, d, J = 1,0 Гц), 7,50 (1H, dd, J = 8,5 Гц, 2,2 Гц), 7,68 (1H, d, J = 2,2 Гц); MS(DCI)m/z: 219(MH⁺).

Анализ, вычислено: C₁₂H₁₄N₂O₂: C, 66,04; H, 6,47; N, 12,84.

Найдено: C, 66,13; H, 6,09; N, 12,84.

Пример 64

2-метокси-5-(2-пиридирил)бензметанол



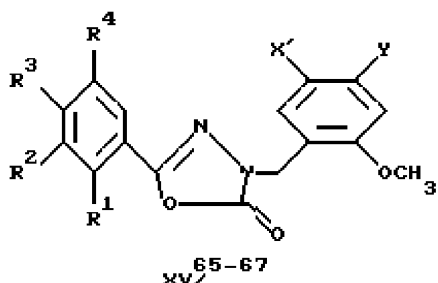
2-пиридиновое производное получено способом, подобным описанному в Примере 63.

Т. пл. 92-93°C; ИК (KBr, ν = см⁻¹) 3324, 1584, 1562, 1436, 1272, 1042, 782; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,82 (3H, s), 4,56 (2H, d, J = 5,7 Гц), 5,13 (1H, t, J = 5,7 Гц), 7,02 (1H, d, J = 8,6 Гц), 7,23-7,27 (1H, m), 7,77-7,86 (2H, m), 7,94 (1H, dd, J = 8,6 Гц, 2,4 Гц), 8,17 (1H, d, J = 2,3 Гц), 8,59-8,62 (1H, m); MS(DCI)m/z: 216(MH⁺).

Анализ, вычислено: C₁₃H₁₃NO₂: C, 72,54; H, 6,09; N, 6,51.

Найдено: C, 72,66; H, 6,01; N, 6,49.

Примеры 65-67



Пример 65

3-[[2-метокси-5-(4-морфолинилметил)фенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XV⁶⁵; X' - морфолинилметил, Y = H, R¹ = R² = R⁴ - H, R³ = CF₃)

5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (1 г, 4,3 ммол), 2-метокси-(4-морфолинилметил)бензиловый спирт (1,05 г, 4,3 ммол) и трифенилфосфин (1,1 г, 4,3 ммол) растворяют в ТГФ (100 мл) при 0°C в атмосфере азота. Добавляют по каплям диэтилазодикарбоксилат (0,68 мл, 4,3 ммол) и раствор перемешивают в течение 18 ч при 24°C. Концентрирование (хроматография) на SiO₂ и элюирование смесью 20% ТГФ / бензол дает 1,35 г (70%), перекристаллизованного из диэтилового эфира. Т.пл. 124-125°C.

Анализ, вычислено: C₂₂H₂₂F₃N₃O₄: C, 58,80; H, 4,93; N, 9,35.

Найдено: C, 58,70; H, 4,81; N, 9,16.

Следующие оксадиазолоны получены по способу Mitsunobu, подобно описанному в Примере 65.

Пример 66

3-[5-хлор-4-[(этилметиламино)-2-метоксифенил]метил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XV⁶⁶; X' - этилметиамино, Y = H, R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = CF₃)

Т.пл. 105-107°C.

Анализ, вычислено: C₂₀H₁₉ClF₃N₃O₃: C, 54,37; H, 4,33; N, 9,51.

Найдено: C, 54,27; H, 4,32; N, 9,41.

Пример 67

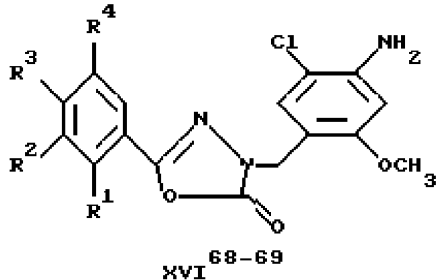
3-[[2-метокси-5-(4-пиридинил)фенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XV⁶⁷; X' = 2-пиридинил, Y = H, R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = CF₃)

Т.пл. 165-166°C.

Анализ, вычислено: C₂₂H₁₆F₃N₃O₃: C, 61,83; H, 3,77; N, 9,83.

Найдено: C, 60,48; H, 3,87; N, 9,66.

Примеры 68-69



Пример 68

3-[(4-амино-5-хлор-2-метоксифенил)метил]-5-[3,4-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XVI⁶⁸; R¹ = R⁴ = H, R² - R³ = Cl)

N-[2-хлор-4-[[1,5-дигидро-5-оксо-3-[3,4-

дихлорфенил]-1,2,4-оксадиазол-1-ил]метил]-5-метоксифенил]ацетамид (1 г, 2,45 ммол) обрабатывают абсолютным этанолом (110 мл), добавляют раствор концентрированной HCl (11 мл) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель удаляют в роторном испарителе, а остаток обрабатывают этилацетатом (для растворимости добавляют немного ТГФ) и промывают раствором NaHCO₃, рассолом и сушат (MgSO₄). Концентрирование дает 903 мг (92%). Т.пл. 196-197,5°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 3,69 (3H, s), 4,74 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,68 (3H, br.s), 7,17 (1H, s), 7,70 (1H, dd, J = 8,4 Гц, 1,9 Гц), 7,77 (1H, d, J = 8,4 Гц), 7,89 (1H, d, J = 1,9 Гц). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ: 156,70, 152,43, 150,49, 144,06, 134,23, 132,23, 131,65, 130,15, 126,90, 125,41, 124,04, 112,81, 109,16, 99,40, 55,63, 44,06; MS(DCI)m/z: 400(MH⁺).

Пример 69

3-[(4-амино-5-хлор-2-метоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)-фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он. гидрохлорид (XVI⁶⁹; R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = CF₃)

Вышеназванный анилин получен способом, подобным описанному в Примере 68.

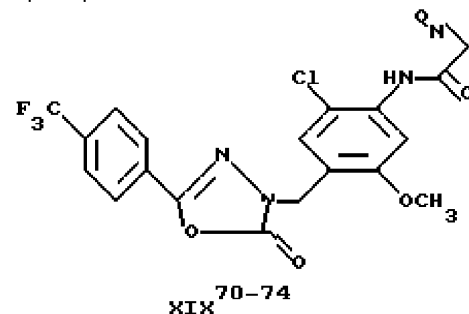
Т.пл. > 190°C (разл.).

Анализ, вычислено:

C₁₇H₁₃ClF₃N₃O₃ • 1,0 H₂O: C, 46,81; H, 3,24; N, 9,63.

Найдено: C, 46,97; H, 3,19; N, 9,54.

Примеры 70-74



Пример 70

2-бром-N-2-хлор-4-[[1,5-дигидро-5-оксо-3-[4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-1-ил]метил]-5-метоксифенил]ацетамид (XIX⁷⁰; Q_N = Br)

3-[(4-амино-5-хлор-2-метоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)-фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (3 г, 7,5 ммол) и пиридин (0,68 мл, 8,41 ммол) растворяют в ТГФ (35 мл) в атмосфере азота и охлаждают до 0°C. Добавляют по каплям бромацетилбромид (0,72 мл, 8,26 ммол) и реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при 24°C, а затем распределяют между этилацетатом (400 мл) и 0,1 N раствором HCl (50 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом и сушат над MgSO₄. Добавляют активированный уголь (500 мг) и раствор фильтруют через слой целита. Концентрирование дает 3,8 г (98%): т. пл. 140-182°C (разл.); ИК (KBr, ν = см⁻¹) 3348, 2972, 1784, 1672, 1594, 1234, 1168, 1066; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 3,77 (3H, s), 4,15 (2H, s), 4,90 (2H, s), 7,47-7,48 (2H,

m), 7,86 (2H, d, J = 8,4 Гц), 7,96 (1H, d, J = 8,3 Гц), 9,30 (1H, s); MS(ESI)m/z: 520(MH⁺).

Анализ, вычислено: C₁₈H₁₄BrClF₃N₃O₄: C, 43,83; H, 2,71; N, 8,07.

Найдено: C, 43,68; H, 2,54; N, 7,77.

Пример 71

N-[2-хлор-4-[[1.5-дигидро-5-оксо-3-[4-(трифторметил)фенил]-1.2.4-оксадиазол-1-ил]метил-1-5-метоксифенил]-4-морфолинацетамид (XIX⁷¹: Q_N = морфолин)-2-бром-

N-2-хлор-4-[[1.5-дигидро-5-оксо-3-[4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-1-ил]метил]-5-метоксифенил]ацетамид (1 г, 1,9 ммол), морфолин (167 мг, 1,9 ммол), карбонат калия (262 мг, 1,9 ммол) и KI (78 мг) растворяют в ацетонитриле (100 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 3,5 ч. Реакционную смесь фильтруют, концентрируют в роторном испарителе, а остаток обрабатывают этилацетатом и промывают водой и рассолом. Перекристаллизация из ацетонитрила дает 900 мг (90%). Т.пл. 178-179°C; ИК (KBr, ν = см⁻¹) 3434, 2848, 1772, 1696, 1528, 1324, 1118; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,56 (4H, br.s), 3,18 (2H, s), 3,65 (4H, t, J = 4,3 Гц), 3,78 (3H, s), 4,88 (2H, s), 7,50 (1H, s), 7,88 (2H, d, J = 8,5 Гц), 7,96 (1H, d, J = 8,4 Гц), 8,04 (1H, s), 9,94 (1H, s); MS(ESI)m/z: 527 (MH⁺).

Анализ, вычислено: C₂₃H₂₂ClF₃N₄O₅: C, 52,43; H, 4,21; N, 10,63.

Найдено: C, 52,31; H, 4,08; N, 10,56.

Соединения Примеров 72-74 получены способом, подобным описанному в Примере 71.

Пример 72

N-[2-хлор-4-[[2.3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1.3.4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-метоксифенил]-4-метил-1-пиперазинацетамид (XIX⁷²: Q_N = N-метилпиперазин)

Т.пл. 190-192,5°C.

Анализ, вычислено: C₂₄H₂₅ClF₃N₅O₄: C, 53,39; H, 4,67; N, 12,97.

Найдено: C, 53,34; H, 4,72; N, 12,80.

Пример 73

N-[2-хлор-4-[[2.3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1.3.4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-метоксифенил]-4-фенил-1-пиперазинацетамид (XIX⁷³: Q_N = N-метилпиперазин)

Т.пл. 228-230°C.

Анализ, вычислено: C₂₉H₂₇ClF₃N₅O₄: C, 57,89; H, 4,52; N, 11,63.

Найдено: C, 57,90; H, 4,54; N, 11,59.

Пример 74

N-[2-хлор-4-[[2.3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1.3.4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-метоксифенил]-2-(диметиламино)ацетамид (XIX⁷⁴: Q_T = диметиламин)

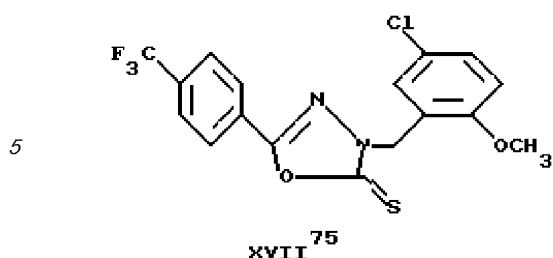
Т.пл. 140-143,5°C.

Анализ, вычислено: C₂₁H₂₀ClF₃N₄O₄ • 0,1 H₂O: C, 51,81; H, 4,19; N, 11,51.

Найдено: C, 51,42; H, 4,24; N, 10,90.

Пример 75

3-[-(5-хлор-2-метоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1.3.4-оксадиазол-2(3H)-тион (XVIII⁷⁵)

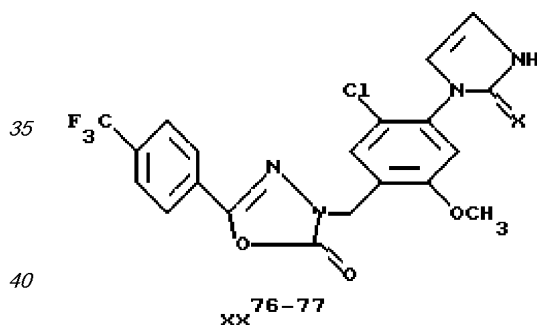


3-[-(5-хлор-2-метоксифенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (1 г, 2,7 ммол) и реагент Лавессона (800 мг, 1,98 ммол) кипятят с обратным холодильником в толуоле (50 мл) в течение 18 ч. Добавляют еще 400 мг реагента и реакцию кипятят с обратным холодильником 48 ч. Концентрирование (хроматография) на SiO₂, элюирование смесью 10% этилацетат / гексан, дает масло. Кристаллизация при выстаивании в смеси диэтиловый эфир / этилацетат дает 800 мг (77%). Т.пл. 158-159°C; ИК (KBr, ν = см⁻¹) 3456, 1608, 1492, 1450, 1332, 1318, 1250, 1166, 1112; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 3,82 (3H, s), 5,27 (2H, s), 7,08 (1H, d, J = 8,6 Гц), 7,34-7,40 (2H, m), 7,93 (2H, d, J = 8,5 Гц), 8,07 (2H, d, J = 8,3 Гц); MS(DCI)m/z: 401 (MH⁺).

Анализ, вычислено: C₁₇H₁₂ClF₃N₂O₂S: C, 50,94; H, 3,02; N, 6,99.

Найдено: C, 50,87; H, 3,00; N, 7,04.

Примеры 76-77



Пример 76

3-[[5-хлор-4-(2.3-дигидро-2-оксо-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксифенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1.3.4-оксадиазол-2(3H)-он (XX⁷⁶: X = O)

5-[(4-амино-5-хлор-2-метоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (1,14 г, 2,9 ммол) и триэтиламин (1,0 мл, 6,8 ммол) обрабатывают безводным ТГФ (20 ммол) и вносят по каплям через шприц в 20% раствор фосгена в толуоле при 0°C в атмосфере азота. Реакцию перемешивают 2,5 ч при 24 °C, разбавляют диэтиловым эфиром (1 объем) и фильтруют через слой целита. Концентрирование в роторном испарителе дает твердое вещество, которое растворяют в дихлорметане (50 мл) в атмосфере азота и добавляют аминокетальдегид (0,42 мл, 2,9 ммол). Раствор перемешивают 3 ч и концентрируют для удаления растворителя. Остаток обрабатывают 25 мл муравьиной кислоты (88%) и перемешивают 18 ч при 24 °C. Муравьиную кислоту удаляют в роторном испарителе, а остаток обрабатывают этилацетатом, промывают насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом

и сушат. Концентрирование (хроматография) на SiO₂, элюирование смесью 45% /ТГФ / бензол, дает 850 мг (65%); т.пл. 201-202°C; ИК (KBr, ν = см⁻¹) 3314, 1792, 1694, 1330, 1236, 1136; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ / : 3,86 (3H, s), 4,97 (2H, s), 6,38 (2H, br.s), 6,99 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,71 (2H, d, J = 8,4 Гц), 7,94 (2H, d, J = 8,2 Гц), 10,28 (1H, br.s); MS(ESI)m/z: 465(MH⁺).

Анализ, вычислено:

C₂₀H₁₄ClF₃N₄O₄ • 0,1 H₂O: C, 51,20; H, 3,06; N, 11,94.

Найдено: C, 51,18; H, 3,10; N, 11,99.

Пример 77

3-[[5-хлор-4-(2,3-дигидро-2-тио-1Н-имидазол-1-ил)-2-метоксифенил]-метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он (XX⁷⁷: X = S)

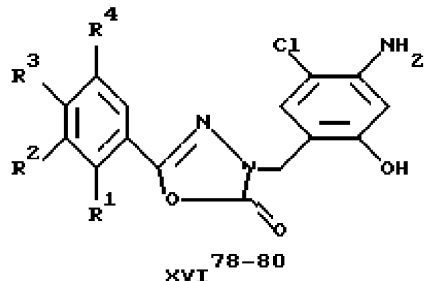
Вышеназванное соединение получено способом, подобным описанному в Примере 76, с использованием тиофосгена вместо фосгена.

Т.пл. 184-185°C.

Анализ, вычислено: C₂₀H₁₄ClF₃N₄O₃S: C, 49,75; H, 2,92; N, 11,60.

Найдено: C, 49,56; H, 2,82; N, 11,53.

Примеры 78-80



Пример 78

3-[[4-(амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[3,4-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он (XVI⁷⁸: R¹ = R⁴ = H, R² = R³ = Cl)

3-[[4-(амино-5-хлор-2-метоксифенил)метил]-5-[3,4-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он (903 мг, 2,25 ммол) обрабатывают дихлорметаном (55 мл) и охлаждают до 0°C в атмосфере азота и добавляют трехбромистый бор (1,0 М в CH₂Cl₂). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при 24°C и вносят по каплям при 0°C при энергичном перемешивании в 200 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Продукт экстрагируют этилацетатом (для растворимости добавляют немного ТГФ), промывают рассолом и сушат над MgSO₄. Растирание с горячим метанолом дает 853 мг (97%); т.пл. 202-203°C; ИК (KBr, ν = см⁻¹) 3364, 3296, 1804, 1166, 738; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ : 4,72 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,29 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,71 (2H, dd, J = 8,4 Гц, 2,0 Гц), 7,78 (1H, d, J = 8,4 Гц), 7,90 (1H, d, J = 1,9 Гц), 9,57 (1H, s); MS(ESI)m/z: 384 (MH⁺).

Анализ, вычислено: C₁₅H₁₀Cl₃N₃O₃: C, 46,60; H, 2,61; N, 10,87.

Найдено: C, 46,56; H, 2,52; N, 10,62.

Следующие фенолы, Примеры от 79 до 107, получены способом, подобным описанному в Примере 78, с использованием BBr₃.

Пример 79

3-[[4-(амино)-5-хлор-2-гидроксифенил]метил]-5-[3,5-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он (XVI⁷⁹: R¹ = R³ = H, R² = R⁴ = Cl)

Т.пл. 219-220°C.

Анализ, вычислено: C₁₅H₁₀Cl₃N₃O₃: C, 46,60; H, 2,61; N, 10,87.

Найдено: C, 46,49; H, 2,80; N, 10,65.

Пример 80

3-[[4-(амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[3,4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он (XVI⁸⁰: R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = CF₃)

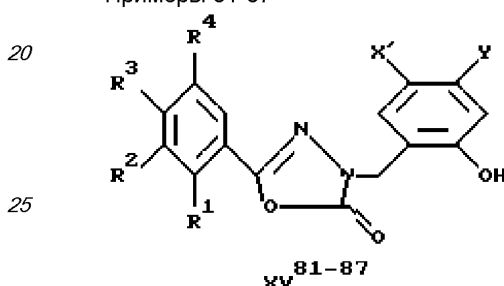
Т.пл. 210-212°C.

Анализ, вычислено:

C₁₆H₁₁ClF₃N₃O₃ • 0,1H₂O • 0,1 CH₃CN: C, 49,68; H, 2,96; N, 11,09.

Найдено: C, 49,68; H, 2,73; N, 10,99.

Примеры 81-87



Пример 81

3-[2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он (XV⁸¹: X' = H, Y = H, R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = CF₃)

Т.пл. 181-182°C.

Анализ, вычислено: C₁₆H₁₁F₃N₂O₃: C, 57,15; H, 3,30; N, 8,33.

Найдено: C, 57,14; H, 3,35; N, 8,19.

Пример 82

3-[[5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он (XV⁸²: X' = Cl, Y = H, R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = CF₃)

Т.пл. 217-218°C.

Анализ, вычислено: C₁₆H₁₀ClF₃N₂O₃: C, 51,84; H, 2,72; N, 7,56.

Найдено: C, 51,88; H, 2,58; N, 7,57.

Пример 83

3-[[2-гидрокси-5-[хлорфенил)метил]-5-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он (XV⁸³: X' = Cl, Y = H, R¹ = R³ = H, R³ = R⁴ = CF₃)

Т.пл. 171-172°C.

Анализ, вычислено: C₁₇H₉ClF₆N₂O₃: C, 46,54; H, 2,07; N, 6,39.

Найдено: C, 46,82; H, 2,07; N, 6,30.

Пример 84

3-[[5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-фтор-3-(трифторметил)-фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он (XV⁸⁴: X' = Cl, Y = H, R¹ = R⁴ = H, R² = CF₃, R⁴ = F)

Т.пл. 163,5-165,5°C.

Анализ, вычислено: C₁₆H₉ClF₄N₂O₃: C, 49,44; H, 2,30; N, 7,21.

Найдено: C, 49,15; H, 2,16; N, 7,17.

Пример 85

3-[[2-гидрокси-5-хлорфенил] метил]-5-[2-хлор-5-(трифторметил)-фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)

-он (XV⁸⁵: X' = Cl, Y = H, R¹ = Cl, R² = R³ = H, R⁴ = CF₃)

Т.пл. 177-179°C.

Анализ, вычислено: C₁₆H₉C₁₂F₃N₂O₃: C, 47,43; H, 2,24; N, 6,91.

Найдено: C, 47,40; H, 2,24; N, 6,96.

Пример 86

3-[[2-гидрокси-5-хлорфенил] метил]-5-[3,5-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XV⁸⁶: X' = Cl, Y = H, R¹ = R³ = H, R² = R⁴ = Cl)

Т.пл. 207-209°C.

Анализ, вычислено: C₁₆H₉Cl₃N₂O₃: C, 48,48; H, 2,44; N, 7,54.

Найдено: C, 48,51; H, 2,37; N, 7,61.

Пример 87

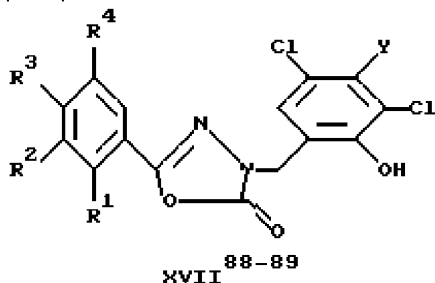
3-[5-хлор-2-гидроксифенил]метил]-5-[2-фтор-4-(трифторметил)-фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XV⁸⁶: X' = Cl, Y = H, R¹ = F, R² = R⁴ = H, R³ = CF₃)

Т.пл. 202-204,5°C.

Анализ, вычислено: C₁₆H₉ClF₄N₂O₃ • 0,1 EtOAc: C, 49,55; H, 2,49; N, 7,05.

Найдено: C, 49,57; H, 2,51; N, 6,91.

Примеры 88-89



Пример 88

3-[(4-ацетиламино)-3,5-дихлор-2-гидроксифенил]метил]-5-[3,4-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XVII⁸⁸: Y = NHAc, R¹ = R⁴ = H, R² = R³ = Cl)

3-[[4-(ацетиламино)-5-хлор-2-метоксифенил]метил]-5-[3,4-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (2 г, 4,3 ммол) обрабатывают дихлорметаном (75 мл), охлаждают до 0°C в атмосфере азота и добавляют 20 мл трехбромистого бора (1,0 М в CH₂Cl₂). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при 24°C и вносят по каплям в 250 мл насыщенного раствора NaHCO₃ при 0 °C при энергичном перемешивании. Продукт экстрагируют этилацетатом и ТГФ (добавляют для растворимости), промывают рассолом и сушат над MgSO₄, получают 1,9 г (98%).

Полученный фенол (1 г, 2,3 ммол) обрабатывают толуолом (150 мл) и добавляют каталитическое количество диизобутиламина (3,5 мкл) и затем сульфурил хлорид (0,3 мл, 3,7 ммол). Раствор нагревают при 68°C в течение 72 ч и при этом добавляют еще сульфурил хлорид (1,63 мл, 20,3 ммол), пока реакция не завершится. Осадок отфильтровывают, промывают толуолом и сушат с получением 879 мг (81%). Перекристаллизация дает: т.пл. 246-247 °C; ИК (KBr, ν = см⁻¹) 3379, 3231, 1780, 1657, 1473, 1409, 1134; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,05 (3H, s), 4,97 (2H, s), 5,31 (2H, s), 7,45 (1H, s), 7,73-7,81 (2H, m), 7,92-7,96 (2H, m), 9,81 (1H, s), 10,01

(1H, s); MS(ESI)m/z: 460 (MH⁺).

Анализ, вычислено:

C₁₇H₁₁Cl₄N₃O₄ • 0,05 H₂O: C, 44,01; H, 2,41; N, 9,06.

Найдено: C, 43,85; H, 2,33; N, 9,23.

Хлорирование осуществляется согласно методике, описанной в R.A. Sheldon, et al., Tet. Lett. 36, 3893 (1995).

Пример 89

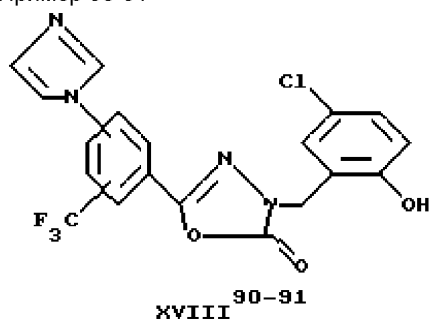
3-[(4-амино-3,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[3,4-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XVII⁸⁹: Y = NH₂, R¹ = R⁴ = H, R² = R³ = Cl)

3-[(4-ацетиламино)-3,5-дихлор-2-гидроксифенил]метил]-5-[3,4-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (521 мг, 1,1 ммол) обрабатывают абсолютным этанолом (60 мл) и добавляют раствор концентрированной HCl (12 мл). Раствор кипятят с обратным холодильником в течение 22 ч, при этом добавляют еще соляную кислоту (6 мл), пока реакция не завершится. После охлаждения осадок отфильтровывают и сушат с получением 299 мг (63%); т.пл. 200,5-202°C; ИК (KBr, ν = см⁻¹) 3343, 1780, 1609, 1447, 1289, 1214, 1166; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 4,83 (2H, s), 5,48 (2H, s), 7,17 (1H, s), 7,69-7,73 (1H, m), 7,75-7,78 (1H, m), 7,90-7,81 (1H, m), 9,49 (1H, s); MS(ESI)m/z: 418 (MH⁺).

Анализ, вычислено: C₁₅H₉Cl₄N₃O₄: C, 42,79; H, 2,16; N, 9,98; Cl, 33,68.

Найдено: C, 42,71; H, 2,09; N, 9,77; Cl, 34,11.

Пример 90-91



Пример 90

3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[2-(1H-имидазол-1-ил)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XVIII⁹⁰: 2-Im 4-CF₃)

Т.пл. 242-243°C.

Анализ, вычислено: C₁₉H₁₂F₃N₄O₃: C, 52,25; H, 2,77; N, 12,83.

Найдено: C, 51,99; H, 2,72; N, 12,46.

Пример 91

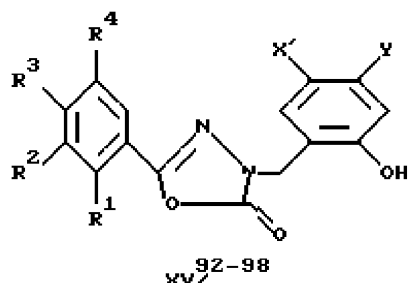
3-[(5-хлор-2-1-гидроксифенил)метил]-5-[4-(1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XVIII⁹¹: 4-Im 3-CF₃)

Т.пл. 178-180°C.

Анализ, вычислено: C₁₉H₁₂F₃N₄O₃ • 0,25 H₂O; • 0,1 EtOAc: C, 51,77; H, 2,98; N, 12,45.

Найдено: C, 51,60; H, 2,73; N, 12,44.

Примеры 92-98



Пример 92

3-[[2-гидрокси-5-(морфолинилметил)фенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XV⁹²; X' = морфолинилметил, Y = H, R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = CF₃)

Пена.

Анализ, вычислено: C₂₁H₂₀F₃N₃O₄ • 0,1 H₂O; • 0,2 C₆H₆: C, 58,94; H, 4,32; N, 9,34.

Найдено: C, 58,97; H, 4,44; N, 8,86.

Пример 93

3-[[5-хлор-4-[(этилметиламино)-2-гидроксифенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XV⁹³; X' = этилметиламино, Y = H, R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = CF₃)

Т.пл. 132-133°C.

Анализ, вычислено: C₁₉H₁₇ClF₃N₃O₃: C, 53,34; H, 4,01; N, 9,82.

Найдено: C, 53,09; H, 3,90; N, 9,82.

Пример 94

3-[[2-гидрокси-5-(2-пиридинил)фенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XV⁹⁴; X' = 2-пиридинил, Y = H, R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = CF₃)

Т.пл. 198-200°C.

Анализ, вычислено: C₂₁H₁₄F₃N₃O₃ • 1,0 H₂O; • 1,0 HCl: C, 53,91; H, 3,66; N, 8,98.

Найдено: C, 53,65; H, 3,55; N, 9,00.

Пример 95

3-[[5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-гидроксифенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XV⁹⁵; X' = 1-метил-1H-имидазол-2-ил, Y = H, R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = CF₃)

Т.пл. 177-180°C.

Анализ, вычислено: C₂₀H₁₅F₃N₄O₃ • 0,15 H₂O: C, 57,32; H, 3,68; N, 13,37.

Найдено: C, 57,48; H, 3,66; N, 12,95.

Пример 96

3-[[2-гидрокси-5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)фенил]метил]-5-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XV⁹⁶; X' = 1-метил-1H-имидазол-2-ил, Y = H, R¹ = R³ = H, R² = R⁴ = CF₃)

Т.пл. 203-206°C.

Анализ, вычислено: C₂₁H₁₄F₆N₄O₃ • 0,1 H₂O: C, 51,82; H, 2,96; N, 11,51.

Найдено: C, 51,63; H, 2,94; N, 11,50.

Пример 97

3-[[2-гидрокси-5-(1H-имидазол-2-ил)фенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XV⁹⁷; X' = 1H-имидазол-1-ил, Y = H, R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = CF₃)

Анализ, вычислено: C₁₉H₁₃F₃N₄O₃: C,

56,72; H, 3,26; N, 13,93.

Найдено: C, 56,63; H, 3,22; N, 13,90.

Пример 98

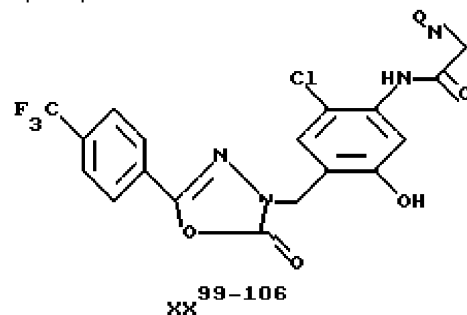
3-[[2-гидрокси-5-(1H-имидазол-1-ил)фенил]метил]-5-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XV⁹⁸; X' = 1H-имидазол-1-ил, Y = H, R¹ = R³ = H, R² = R⁴ = CF₃)

Т.пл. 209-211°C.

Анализ, вычислено: C₂₀H₁₂F₆N₄O₃: C, 51,07; H, 2,57; N, 11,91.

Найдено: C, 50,87; H, 2,44; N, 12,01.

Примеры 99-106



Пример 99

N-[2-хлор-4-[[1,5-дигидро-5-оксо-3-[4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-1-ил]метил]-5-гидроксифенил]-4-морфолинацетамид (XX⁹⁹; Q_N = морфолин)

Т.пл. 240-241°C.

Анализ, вычислено: C₂₂H₂₀ClF₃N₄O₅: C, 51,52; H, 3,93; N, 10,92.

Найдено: C, 51,49; H, 3,91; N, 10,80.

Пример 100

N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-4-тиоморфолинацетамид (XX¹⁰⁰; Q_N = тиоморфолин)

Т.пл. 250-252°C.

Анализ, вычислено: C₂₂H₂₀ClF₃N₄O₄S: C, 49,96; H, 3,81; N, 10,59.

Найдено: C, 50,15; H, 3,96; N, 10,35.

Пример 101

N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-4-метил-1-пиперазинацетамид, дигидрохлорид (XX¹⁰¹; Q_N = N-метилпиперазин)

Т.пл. > 220°C (разл.).

Анализ, вычислено: C₂₃H₂₃ClF₃N₅O₄ • 2,06 HCl; • 0,7 EtOH; • 0,2 H₂O: C, 46,02; H, 4,70; N, 11,00.

Найдено: C, 46,97; H, 4,67; N, 10,77.

Пример 102

N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-4-фенил-1-пиперазинацетамид, дигидрохлорид (XX¹⁰²; Q_N = N-фенилпиперазин)

Т.пл. 220-235°C.

Анализ, вычислено: C₂₈H₂₅ClF₃N₅O₄ • 1,75 HCl; • 0,15 H₂O: C, 51,53; H, 4,17; N, 10,73.

Найдено: C, 51,81; H, 4,33; N, 9,92.

Пример 103

N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]

метил]-5-
гидроксифенил]-4-бензид-1-пиперазинацетамид
д (XX¹⁰³: Q_N = M- метилпиперазин)

Т.пл. 187,5-190°C.

Анализ, вычислено: C₂₉H₂₇ClF₃N₅O₄: C, 57,86; H, 4,52; N, 11,63.

Найдено: C, 57,89; H, 4,36; N, 11,53.

Пример 104

N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-2-(диметиламино)ацетамид, дигидрохлорид (XX¹⁰⁴: Q_N = диметиламино)

Т.пл. > 233°C (разл.).

Анализ, вычислено: C₂₀H₁₈ClF₃N₅O₄ • 1,0 HCl; • 0,5 EtOH; • 0,1 H₂O: C, 46,79; H, 4,04; N, 10,70.

Найдено: C, 46,53; H, 3,99; N, 10,64.

Пример 105

N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5[1,1'-бифенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил] метил]-5-гидроксифенил]-4-метил-1-пиперазинацетамид, бисдигидрохлорид (XX¹⁰⁵: CF₃ = Ph, Q_N = N-метилпиперазин)

Т.пл. 244-247°C.

Анализ, вычислено: C₂₈H₂₈ClN₅O₄ • 2,0 HCl; • 0,34 H₂O: C, 54,86; H, 5,05; N, 11,42.

Найдено: C, 54,33; H, 4,93; N, 11,10.

Пример 106

N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[нафт-2-ил] - 1,3,4-оксадиазол-3-ил] метил]-5-гидроксифенил]-4-морфолинацетамид, дигидрохлорид (XX¹⁰⁶: CF₃ = бензо, Q_N = морфолин)

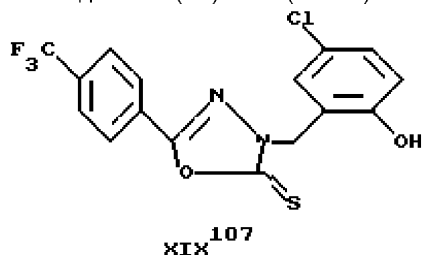
Т.пл. 170,5-176°C.

Анализ, вычислено: C₂₅H₂₃ClN₄O₅ • 1,0 HCl; • 0,5 H₂O: C, 55,57; H, 4,66; N, 10,37.

Найдено: C, 55,49; H, 4,59; N, 10,21.

Пример 107

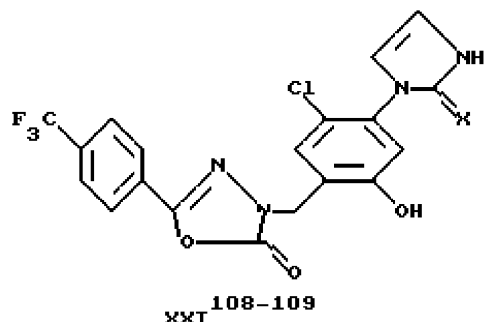
3-[5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (XIX¹⁰⁷)



Т.пл. 192-194°C (разл.).

Анализ, вычислено: C₁₆H₁₀ClF₃N₂O₂S: C, 49,69; H, 2,61; N, 7,24. Найдено: C, 49,82; H, 2,77; N, 7,14.

Примеры 108 и 109



Пример 108

3-[[5-хлор-4-(2,3-дигидро-2-оксо-1H-имидазол-1-ил)-2-гидроксифенил]-метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XXI¹⁰⁸: X = O)

Т.пл. 231-233°C.

Анализ, вычислено: C₁₉H₁₂ClF₃N₄O₄: C, 50,40; H, 2,67; N, 12,37.

Найдено: C, 50,18; H, 2,66; N, 12,37.

Пример 109

3-[[5-хлор-4-(2,3-дигидро-2-тио-1H-имидазо-л-1-ил)-2-гидроксифенил]-метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XXI¹⁰⁹: X = S)

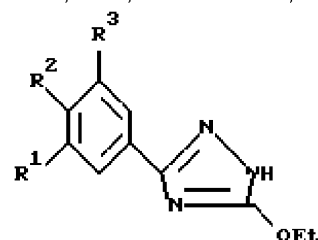
Т.пл. 201-203°C.

Анализ, вычислено: C₁₉H₁₂ClF₃N₄O₃S: C, 48,68; H, 2,58; N, 11,95.

Найдено: C, 48,65; H, 2,54; N, 11,84.

Препаративный пример N 5

Исходные оксадиазолонны получены в соответствии с процедурой, описанной в D.H. Boschelli, et al., J. Med. Chem., 36, 1802 (1993).



Пример 110

3-этоксид-5-[4-(трифторметил)фенил]-4(H)-1,2,4-тиазол (R¹ = R³ = H, R² = CF₃)

5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-амин (10,0 г, 44 ммол) и гидроксид калия (7,4 г, 0,132 мол) растворяют в абс. этаноле (300 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до 24 °C раствор нейтрализуют уксусной кислотой и концентрируют в роторном испарителе. Остаток обрабатывают этилацетатом и промывают водой и рассолом. Перекристаллизация из смеси ацетонитрил / эфир (2:1) дает 9 г (82%); т.пл. 151-152°C. ИК (KBr, ν = см⁻¹) 2996, 1534, 1460, 1330, 1162, 1130, 1070; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,1 Гц), 4,38 (2H, q, J = 7,0 Гц), 7,82 (2H, d, J = 8,3 Гц), 8,10 (2H, d, J = 8,1 Гц), 13,64 (1H, br.s); MS(DCI)m/z: 258 (MH⁺).

Анализ, вычислено: C₁₁H₁₀F₃N₃O: C, 51,37; H, 3,92; N, 16,34.

Найдено: C, 51,40; H, 3,74; N, 16,28.

Пример 111

3-этоксид-5-[3,4-дихлорфенил]-4(H)-1,2,4-тиазол (R¹ = R² = Cl, R³ = H)

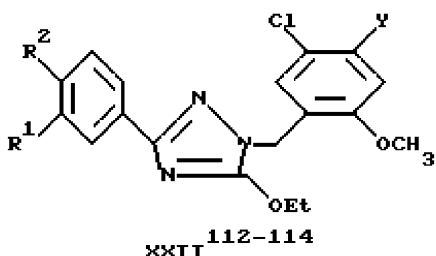
Вышеназванный этокситриазол получен способом, подобным описанному в Примере 110.

Т.пл. 165-165,5°C.

Анализ, вычислено: C₁₀H₉ClN₃O: C, 46,54; H, 3,51; N, 16,28.

Найдено: C, 46,49; H, 3,56; N, 16,34.

Примеры 112-114



Пример 112

N-[2-хлор-4-[5-этокси-3-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-1-метоксифенил]ацетамид (XXII¹¹²: Y = NHAc, R¹ = H, R² = CF₃)

3-этокси-5-[4-(трифторметил)фенил]-4Н-1,2,4-триазол (1,76 г, 6,8 ммол) и N-[4-(бромметил)-2-хлор-5-метоксифенил]ацетамид [JP 49049929] (2,0 г, 6,8 ммол) растворяют в безводном ДМФА при 24 °С и добавляют порциями в атмосфере азота 2 экв. (408 мг, 14 ммол) гидрида натрия (80%). Реакционную смесь перемешивают 18 ч, выливают в воду (2 объема) и экстрагируют этилацетатом, промывают рассолом и сушат. Хроматография, элюирование смесью 20% ТГФ / бензол, дает 1,2 г (34%) продукта и 1,1 г (33%) региоизомера. ИК (KBr, ν = см⁻¹) 3298, 1664, 1560, 1326, 1160, 1114; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆/CDCl₃) δ/ : 1,39 (3H, t, J = 7,1 Гц), 2,08 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,53 (2H, q, J = 7,1 Гц), 5,07 (2H, s), 7,15 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 8,3 Гц), 8,07 (2H, d, J = 8,1 Гц), 9,48 (1H, s); MS(ES)m/z: 469 (MH⁺).

Анализ, вычислено: C₂₁H₂₀ClF₃N₄O₃: C, 53,80; H, 4,30; N, 11,95.

Найдено: C, 53,93; H, 4,44; N, 11,85.

Следующие продукты получены способом, подобным описанному в Примере 112.

Пример 113

N-[2-хлор-4[5-этокси-3-[[3,4-дихлорфенил]метил]-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-1-метоксифенил]ацетамид (XXII¹¹³: Y = NHAc, R¹ = R² = Cl)

Т.пл. 197-198°С.

Анализ, вычислено: C₂₀H₁₉Cl₃N₄O₃: C, 51,14; H, 4,08; N, 11,93.

Найдено: C, 51,15; H, 4,17; N, 12,15.

Пример 114

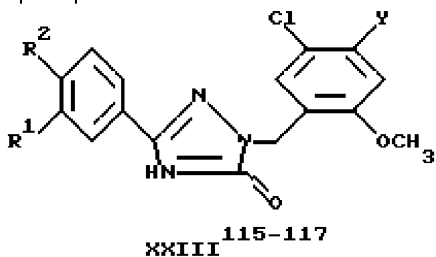
1-[5-хлор-2-метоксифенил]метил]-5-этокси-3-[4-(трифторметил)-фенил]-1Н-1,2,4-триазол (XXII¹¹⁴: Y = H, R¹ = H, R² = CF₃)

Т.пл. 74-76°С.

Анализ, вычислено: C₁₉H₁₇ClF₃N₃O₂: C, 55,42; H, 4,16; N, 10,20.

Найдено: C, 55,80; H, 4,43; N, 9,65.

Примеры 115-117



Пример 115

2-[(4-амино-5-хлор-2-метоксифенил)метил]-

2,4-дигидро-5-[4-(трифторметил)фенил]-3Н-1,2,4-триазол-3-он (XXIII¹¹⁵: Y = NH₂, R¹ = H, R² = CF₃)

N-[2-хлор-4-[5-этокси-3-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-1-метоксифенил]ацетамид (1,5 г, 3,2 ммол) обрабатывают абсолютным этанолом (100 мл) и 10 мл раствора концентрированной HCl, и кипятят с обратным холодильником в течение 20 мин. После охлаждения образовавшийся осадок отфильтровывают, суспендируют в этилацетате (для растворения добавляют немного ТГФ) и промывают раствором NaHCO₃, рассолом и сушат (MgSO₄). Т. пл. > 270°С (сублим.); ИК (KBr, ν = см⁻¹) 3442, 3344, 1680, 1622, 1324, 1164, 1128, 1066; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 3,70 (3H, s), 4,74 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,44 (1H, s), 6,89 (1H, s), 7,83 (2H, d, J=8,4 Гц), 7,95 (2H, d, J = 8,2 Гц), 12,43 (1H, s); MS(ESI)m/z: 397 (MH⁺).

Анализ, вычислено:

C₁₇H₁₄ClF₃N₄O₂ • 0,1 H₂O: C, 50,95; H, 3,58; N, 13,98.

Найдено: C, 50,66; H, 3,71; N, 13,44.

Следующие триазолоны получены способом, подобным описанному в Примере 115.

Пример 116

3-[(4-амино-5-хлор-2-метоксифенил)метил]-2,4-

дигидро-5-[3,4-дихлор-фенил]-3Н-1,2,4-триазол-3-он (XXIII¹¹⁶: Y = NH₂, R¹ = R² = Cl)

Т.пл. 265-268°С.

Анализ, вычислено: C₁₆H₁₃Cl₃N₄O₂: C, 48,08; H, 3,28; N, 14,02.

Найдено: C, 48,71; H, 3,58; N, 13,08.

Пример 117

2-[(5-хлор-2-метоксифенил)метил]-2,4-дигидро-5-[4-(трифторметил)-фенил]-3Н-1,2,4-триазол-3-он (XXIII¹¹⁷: Y = H, R¹ = H, R² = CF₃)

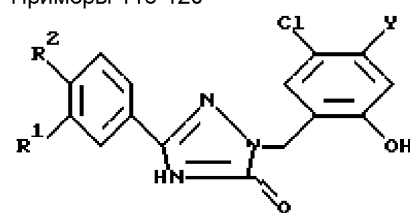
Т.пл. 245-246°С.

Анализ, вычислено: C₁₇H₁₃ClF₃N₃O₂: C, 53,21; H, 3,41; N, 10,95.

Найдено: C, 53,15; H, 3,39; N, 10,93.

Следующие фенолы получены способом, подобным описанному в Примере 78 с использованием BBr₃.

Примеры 118-120



Пример 118

2-[4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил]метил]-2,4-дигидро-5-[4-(трифторметил)фенил]-3Н-1,2,4-триазол-3-он (XXIII¹¹⁸: Y = NH₂, R¹ = H, R² = CF₃)

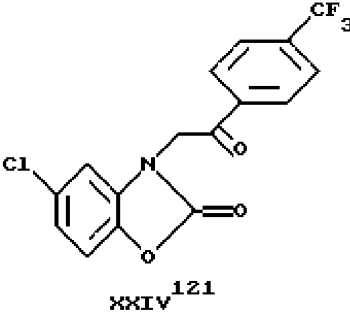
Анализ, вычислено:

C₁₆H₁₂ClF₃N₄O₂ • 0,5 H₂O: C, 48,81; H, 3,33; N, 14,23.

Найдено: C, 49,10; H, 3,42; N, 14,05.

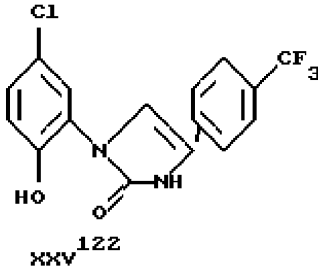
Пример 119

2-[(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-2.4-дигидро-5-[3,4-дихлорфенил]-3Н-1.2.4-триазол-3-он (XXIII¹¹⁹; Y = NH₂, R¹ = R² = Cl)
Т.пл. 290-293°C.
Анализ, вычислено: C₁₅H₁₁Cl₃N₄O₂ • 0,1 Н₂O: С, 46,48; Н, 2,92; N, 14,45.
Найдено: С, 46,94; Н, 2,84; N, 14,29.
Пример 120
2-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-2.4-дигидро-5-[4-(трифторметил)фенил]-3Н-1.2.4-триазол-3-он (XXIII¹²⁰; Y = Н, R¹ = Н, R² = CF₃)
Т.пл. > 280°C.
Анализ, вычислено: C₁₆H₁₁ClF₃N₃O₂: С, 51,98; Н, 3,00; N, 11,37.
Найдено: С, 52,01; Н, 3,04; N, 11,35.
Препаративный пример N 6
Пример 121
5-хлор-3-[2-оксо-2-[4-(трифторметил)фенил]этил]-2(3Н)-бензоксазолон (XXIV¹²¹)



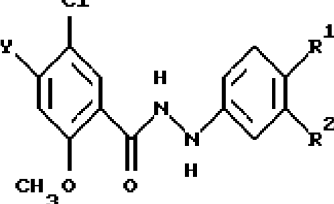
XXIV 121

Бром (0,67 мл, 13 ммол) добавляют по каплям при комнатной температуре к раствору 4'-(трифторметил)ацетофенона (2,5 г, 13 ммол) в диэтиловом эфире (20 мл) и 1,4-диоксане (10 мл). Хлорзоксазон (2,19 г, 13 ммол) обрабатывают гидридом натрия (400 мг, 13 ммол) в ДМФА в атмосфере азота в течение 15 мин и вносят с помощью шприца в свежеприготовленный раствор бромида. Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 3 ч и выливают в воду (1 объем). Продукт экстрагируют этилацетатом, органический слой промывают водой и рассолом и сушат. Концентрирование приводит к твердому веществу 4,4 г (93%), которое перекристаллизовывают из ацетонитрила; т.пл. 188-189°C. ИК (KBr, ν см⁻¹) 1776, 1704, 1330, 1226, 1122; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 5,64 (2H, s), 7,20 (1H, dd, J = 8,6 Гц, 2,1 Гц), 7,44 (1H, d, J = 8,5 Гц), 7,57 (1H, d, J = 2,1 Гц), 7,99 (2H, d, J = 8,3 Гц), 8,27 (2H, d, J = 8,1 Гц); MS(DCI)m/z: 356 (MH⁺).
Анализ, вычислено: C₁₆H₉ClF₃NO₃: С, 54,03; Н, 2,55; N, 3,94.
Найдено: С, 53,73; Н, 2,43; N, 3,88.
Пример 122
2-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1,3-дигидро-4-[4-(трифторметил)фенил]-2Н-имидазол-2-он (XXV¹²²)



XXV 122

5-хлор-3-[2-оксо-2-[4-(трифторметил)фенил]этил]-2(3Н)-бензоксазолон (1 г, 2,8 ммол) и ацетат аммония (2,1 г, 28 ммол) обрабатывают уксусной кислотой (100 мл) и нагревают при 100°C в течение 2 ч. Раствор выливают в воду (2 объема) и экстрагируют дихлорметаном. Концентрирование приводит к твердому веществу, которое перекристаллизовывают из смеси ацетонитрил / АсОН (10: 1); т.пл. 278-279°C. ИК (KBr, ν см⁻¹) 2980, 1668, 1624, 1498, 1328, 1170, 1136, 1066; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,01 (1H, d, J = 8,7 Гц), 7,26 (1H, dd, J = 8,7 Гц, 2,6 Гц), 7,46 (1H, d, J = 2,6 Гц), 7,52 (1H, d, J = 1,6 Гц), 7,72 (2H, d, J = 8,6 Гц), 7,78 (2H, d, J = 8,5 Гц), 10,27 (1H, s), 11,27 (1H, s); MS(ESI)m/z: 355 (MH⁺).
Анализ, вычислено: C₁₆H₁₀ClF₃N₂O₂: С, 54,18; Н, 2,84; N, 7,10.
Найдено: С, 53,98; Н, 2,89; N, 7,92.
Препаративный пример N 7
Пример 123
4-(трифторметил)фенилгидразид 4-(ацетиламино)-5-хлор-2-метокси-бензойной кислоты (Y = NHAc, R¹ = CF₃, R² = Н)



XXV 123

Изо-бутилхлорформат (1,6 мл, 16,4 ммол) добавляют по каплям при 0 °С к раствору 4-(ацетиламино)-5-хлор-2-метоксибензойной кислоты (4 г, 16,4 ммол) и 4-метилморфолина (1,8 мл, 16,4 ммол) в 400 мл безводного ТГФ и перемешивают в течение 0,5 ч при комнатной температуре, затем добавляют 4-(трифторметил)фенилгидразин (2,9 г, 16,4 ммол) в 80 мл того же растворителя. Реакционную смесь перемешивают 8 ч, разбавляют этилацетатом (1 объем), промывают водой, насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом. Концентрирование приводит к твердому веществу, которое перекристаллизовывают из ацетонитрила 5,7 г (86%); т.пл. 217-219°C. ИК (KBr, ν см⁻¹) 3486, 3286, 1704, 1670, 1500, 1338, 1238, 1104; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2,15 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Гц), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Гц), 7,68 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,61 (1H, br. s), 9,62 (1H, br.s), 10,01 (1H, br.s), 11,27 (1H, s); MS(ESI)m/z: 400 (M-H⁻).
Анализ, вычислено: C₁₇H₁₅ClF₃N₃O₃: С, 50,82; Н, 3,76; N, 10,46.
Найдено: С, 50,68; Н, 3,79; N, 10,45.
Следующие гидразиды получены способом, подобным описанному в Примере

123.

Пример 124

Фенилгидразид 4-(ацетиламино)-5-хлор-2-метоксибензойной кислоты ($Y = \text{NHAc}$, $R^1 = R^2 = \text{H}$)

Т.пл. 180-181°C.

Анализ, вычислено: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$: C, 57,58; H, 4,83; N, 12,59.

Найдено: C, 57,44; H, 4,77; N, 12,72.

Пример 125

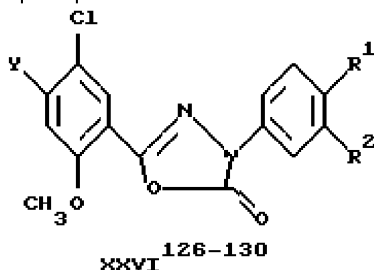
2-[4-(трифторметил)фенилгидразид]-5-хлор-2-метоксибензойной кислоты ($Y = \text{N}$, $R^1 = \text{CF}_3$, $R^2 = \text{H}$)

Т.пл. 183,5-184,5°C.

Анализ, вычислено: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 52,27; H, 3,51; N, 8,13.

Найдено: C, 52,17; H, 3,53; N, 8,08.

Примеры 126-130



Пример 126

N-[2-хлор-4-[4.5-дигидро-5-оксо-4[4-(трифторметил)фенил]-1.3.4-оксадиазол-2-ил]-5-метоксифенил]ацетамид (XXVI¹²⁶: $Y = \text{NHAc}$, $R^1 = \text{CF}_3$, $R^2 = \text{H}$) 4-(трифторметил)фенилгидразид 4-(ацетиламино)-5-хлор-2-метоксибензойной кислоты (5,7 г, 14,2 ммол) растворяют в ТГФ (500 мл) в атмосфере азота и добавляют 1,1'-карбонилдидиимдазол (2,3 г, 14,2 ммол) и триэтиламин (1,5 мл, 14,2 ммол). Раствор перемешивают в течение 18 ч при 24°C и затем удаляют растворитель в ротаторном испарителе. Остаток обрабатывают этилацетатом (400 мл) и промывают 0,1 N раствором HCl (100 мл), водой (100 мл), рассолом и затем сушат над MgSO_4 . Перекристаллизация из ацетонитрила дает 3,3 г (55%); т.пл. 235-236°C. ИК (KBr, ν см⁻¹) 3348, 1772, 1690, 1334, 1234, 1116; ¹H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ : 2,18 (3H, s), 3,89 (3H, s), 7,51 (1H, s), 7,79-7,93 (3H, m), 8,05 (2H, d, J = 8,5 Гц), 9,67 (1H, br.s); MS(ESI)m/z: 426 (M-H⁺).

Анализ, вычислено: $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$: C, 50,54; H, 3,06; N, 9,82.

Найдено: C, 50,43; H, 3,01; N, 9,88.

Следующие оксадиазолы получены способом, подобным описанному в Примере 126.

Пример 127

N-[2-хлор-4-[4.5-дигидро-5-оксо-4-фенил]-1.3.4-оксадиазол-2-ил]-5-метоксифенил]ацетамид (XXVI¹²⁷: $Y = \text{NHAc}$, $R^1 = R^2 = \text{H}$)

Т.пл. 216-217°C.

Анализ, вычислено: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4$: C, 56,76; H, 3,92; N, 11,68.

Найдено: C, 56,52; H, 3,76; N, 11,81.

Пример 128

5-(5-хлор-2-метокси-фенил)-3-[4-(трифторметил)фенил]-1.3.4-оксадиазол-2(3H)-он (XXVI¹²⁸: $Y = \text{H}$,

 $R^1 = \text{CF}_3$, $R^2 = \text{H}$)

Т.пл. 126-128°C.

Анализ, вычислено: $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$: C, 51,84; H, 2,72; N, 7,56.

Найдено: C, 51,69; H, 2,77; N, 7,53.

Следующие анилины гидролизуют по ацетатной группе в соответствии с методикой, описанной в Примере 68.

Пример 129

5-(4-амино-5-хлор-2-метоксифенил)-3-фенил-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (XXVI¹²⁹: $Y = \text{NH}_2$, $R^1 = R^2 = \text{H}$)

Т.пл. 193-195°C.

Анализ, вычислено: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$: C, 56,70; H, 3,81; N, 13,23.

Найдено: C, 56,44; H, 3,91; N, 12,30.

Пример 130

5-(4-амино-5-хлор-2-метоксифенил)-3-[3,4-дихлорфенил]-1.3.4-оксадиазол-2(3H)-он (XXVI¹³⁰: $Y = \text{NH}_2$, $R^1 = R^2 = \text{Cl}$)

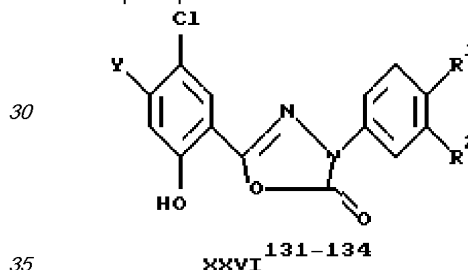
Т.пл. 220-221°C.

Анализ, вычислено: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3$: C, 46,60; H, 2,61; N, 10,87.

Найдено: C, 46,31; H, 2,57; N, 10,65.

Следующие фенолы получены способом, подобным описанному в Примере 123 с использованием BBr_3 .

Примеры 131-134



Пример 131

5-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[4-(трифторметил)фенил]-1.3.4-оксадиазол-2(3H)-он (XXVI¹³¹: $Y = \text{NH}_2$, $R^1 = \text{CF}_3$, $R^2 = \text{H}$)

Т.пл. 266-268°C.

Анализ, вычислено: $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$: C, 48,47; H, 2,44; N, 11,30.

Найдено: C, 48,37; H, 2,38; N, 11,42.

Пример 132

5-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)-3-фенил-1.3.4-оксадиазол-2(3H)-он (XXVI¹³²: $Y = \text{NH}_2$, $R^1 = R^2 = \text{H}$)

Т.пл. 280-282°C.

Анализ, вычислено: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3$: C, 55,37; H, 3,32; N, 13,84.

Найдено: C, 55,13; H, 3,38; N, 13,74.

Пример 133

5-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[4-(трифторметил)фенил]-1.3.4-оксадиазол-2(3H)-он (XXVI¹³³: $Y = \text{H}$, $R^1 = \text{CF}_3$, $R^2 = \text{H}$)

Т.пл. 214-215°C.

Анализ, вычислено: $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$: C, 50,51; H, 2,26; N, 7,85.

Найдено: C, 50,07; H, 2,11; N, 7,96.

Пример 134

5-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[3,4-дихлорфенил]-1.3.4-оксадиазол-2(3H)-он (XXVI¹³⁴: $Y = \text{NH}_2$, $R^1 = R^2 = \text{Cl}$)

Т.пл. > 300°C.

Анализ, вычислено: $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3$: C, 45,13; H, 2,16; N, 11,28.

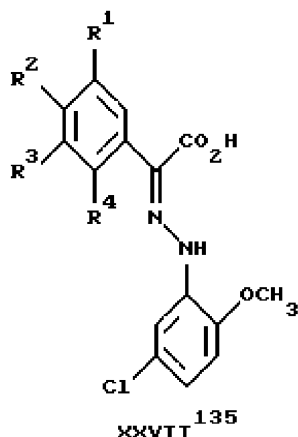
Найдено: С, 45,26; Н, 2,12; N, 11,13.

Препаративный пример N 8

Пример 135

2-(5-хлор-2-

метоксифенил)гидразон α -оксо-4-(трифторметил)-фенилуксусной кислоты (XXVII¹³⁵; R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = CF₃)



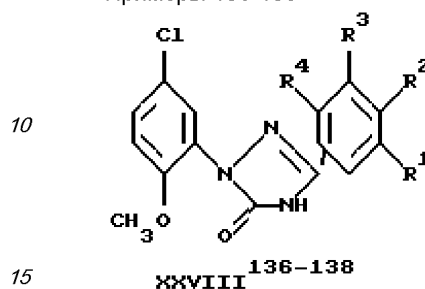
Раствор 4-бромбензтрифторида (22,5 г, 0,1 мол) в безводном диэтиловом эфире (30 мл) добавляют по каплям в течение 30 мин к перемешиваемой суспензии магниевых стружек (3,65 г, 0,15 мол), активированных каталитическим количеством дибромэтана (0,5 мл) в эфире (30 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждают и добавляют по каплям в течение 30 мин к охлажденному (-78°C) перемешиваемому раствору сухого диэтилоксалата (14,6 г, 0,1 мол) в 50 мл того же растворителя. Полученную смесь доводят до -20 °C в течение 1 ч и выдерживают при -20°C в течение 1 ч, а затем подкисляют медленным добавлением 1 N HCl. Органический слой промывают насыщенным раствором NaHCO₃, рассолом и сушат над Na₂SO₄. Концентрирование с последующей перегонкой в вакууме дает жидкость, 22,1 г (90%); т.кип. 88-90°C/0,75 torr.

Оксалат (12,3 г, 0,05 мол) гидролизуют, перемешивая с 3 N NaOH (50 мл) в ТГФ (50 мл), при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. ТГФ упаривают в ротаторном испарителе, водный остаток охлаждают (0°C) и подкисляют 6 N HCl. Экстракция EtOAc, промывание рассолом и высушивание (Na₂SO₄) приводит к [4-(трифторметил)-фенил] глиоксальной кислоте в виде золотистого масла, которое после выдерживания в вакууме затвердевает в светло-желтое твердое вещество (10,2 г, 93%); т.пл. 63-65°C.

Чистый 5-хлор-2-метоксифенилгидразин (1,73 г, 10 ммол) добавляют порциями к перемешиваемому раствору [4-(трифторметил)фенил]-глиоксиловой кислоты (2,18 г, 10 ммол) в абсолютном этаноле и полученную ярко-желтую суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего кипятят с обратным холодильником дополнительно 30 мин. Растворитель удаляют в ротаторном испарителе и продукт перекристаллизовывают из смеси EtOAc-гексан, что приводит к вышеназванному гидразону карбоновой кислоты (3,57 г, 96%); т. пл. 210-212°C. ИК (KBr, ν = см⁻¹) 3300- 2300, 1660, 1230, 1160,

1116; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ : 3,91 (3H, s), 6,98 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,7 Гц), 7,44 (1H, d, J = 2,5 Гц), 7,75 (2H, d, J = 8,1 Гц), 7,92 (2H, d, J = 8,1 Гц), 12,62 (1H, br.s); MS m/e: 371 (M-H⁺).

Примеры 136-138



Пример 136

1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-[4-(трифторметил)фенил]-1.2.4(4H)-триазол-5-он (XXVIII¹³⁶; R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = CF₃)

Дифенилфосфорил азид (1,51 г, 5,5 ммол) добавляют к перемешиваемому раствору альфа-оксо-4- (трифторметил)фенилуксусной кислоты, 2-(5-хлор-2- метоксифенил)гидразона (1,86 г, 5 ммол) и триэтиламина (0,77 мл, 5,5 ммол) в сухом толуоле (60 мл). Полученный желтый раствор кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч, разбавляют этилацетатом и выливают при интенсивном перемешивании в насыщенный раствор NaHCO₃ (100 мл). После отделения органического слоя водную фазу дополнительно экстрагируют этилацетатом и объединенные органические экстракты промывают водой, рассолом и сушат (Na₂SO₄). Упаривание растворителя и последующее растирание с теплым эфиром приводит к белому твердому веществу, 1,69 г (91%); т.пл. 251-253°C. ИК (KBr, ν = см⁻¹) 2900, 1770, 1330, 1290, 1130; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ / : 3,79 (3H, s), 7,23 (1H, dd, J = 8,1 Гц, 1,2 Гц), 7,51 (1H, d, J = 8,1 Гц), 7,53 (1H, d, J = 1,2 Гц), 7,88 (2H, d, J = 8,2 Гц), 12,6 (1H br.s); MS (DCI) m/z: 370 (MH⁺).

Анализ, вычислено: C₁₆H₁₁ClF₃N₃O₂ • 0,17 H₂O: С, 51,55; Н, 3,06; N, 11,27.

Найдено: С, 51,54; Н, 2,94; N, 11,07.

Соединения из следующих Примеров получены способом, подобным описанному в Примере 136.

Пример 137

1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3[3-(трифторметил)фенил]-1.2.4(4H)-триазол-5-он (XXVIII¹³⁷; R¹ = CF₃, R² = R³ = R⁴ = H)

Т.пл. 240-243°C.

Анализ, вычислено: C₁₆H₁₁ClF₃N₃O₂: С, 51,98; Н, 3,00; N, 11,37.

Найдено: С, 51,89; Н, 3,02; N, 11,43.

Пример 138

1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-1.2.4(4H)-триазол-5-он (XXVIII¹³⁸; R¹ = R³ = CF₃, R² = R⁴ = H)

Т.пл. 227-230°C.

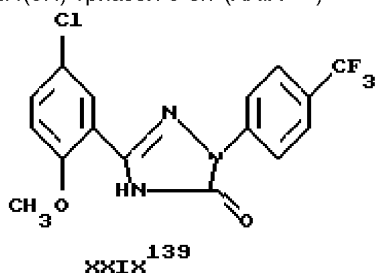
Анализ, вычислено: C₁₇H₁₀ClF₆N₃O₂: С, 46,65; Н, 2,30; N, 9,60.

Найдено: С, 46,82; Н, 2,23; N, 9,55.

Пример 139

5-[5-хлор-2-метоксифенил]

-2,4-дигидро-2-[4- (трифторметил)фенил]
-1,2,4(3Н)-триазол-3-он (XXIX¹³⁹)

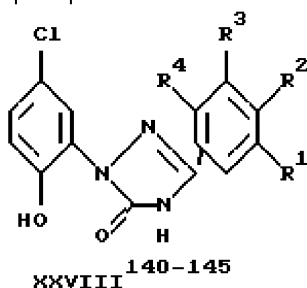


Т.пл. 265,5-267,5°C.

Анализ, вычислено: C₁₆H₁₁ClF₃N₃O₂: C, 51,97; H, 3,00; N, 11,37.

Найдено: C, 51,90; H, 2,96; N, 11,43.
Следующие фенолы получены способом, подобным описанному в Примере 78 с использованием BBr₃.

Примеры 140-145



Пример 140

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[4-(трифторметил)фенил]-1,2,4(4Н)-триазол-5-он (XXVIII¹⁴⁰: R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = CF₃)

Т.пл. 252-255°C.

Анализ, вычислено: C₁₅H₉ClF₃N₃O₂ • 0,1 H₂O: C, 50,40; H, 2,59; N, 11,75.

Найдено: C, 50,39; H, 2,46; N, 11,63.

Пример 141

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4(4Н)-триазол-5-он (XXVIII¹⁴¹: R¹ = CF₃, R² = R³ = R⁴ = H)

Т.пл. 240-245°C.

Анализ, вычислено: C₁₅H₉ClF₃N₃O₂: C, 50,65; H, 2,55; N, 11,81.

Найдено: C, 50,21; H, 2,50; N, 11,62.

Пример 142

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[2-(трифторметил)фенил]-1,2,4(4Н)-триазол-5-он (XXVIII¹⁴²: R⁴ = CF₃, R¹ = R² = R³ = H)

Т.пл. 167-170°C.

Анализ, вычислено:

C₁₅H₉ClF₃N₃O₂ • 0,78 H₂O: C, 48,72; H, 2,87; N, 11,36.

Найдено: C, 48,73; H, 2,51; N, 11,32.

Пример 143

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-1,2,4(4Н)-триазол-5-он (XXVIII¹⁴³: R¹ = R³ = CF₃, R² = R⁴ = H)

Т.пл. 250-253°C.

Анализ, вычислено: C₁₆H₈ClF₆N₃O₂ • 0,5

H₂O: C, 44,41; H, 2,10; N, 9,71.

Найдено: C, 44,62; H, 2,04; N, 9,61.

Пример 144

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-1,2,4(4Н)-триазол-5-он (XXVIII¹⁴⁴: R¹ = R³ =

H, R² = R⁴ = CF₃)

Т.пл. 270-275°C.

Анализ, вычислено: C₁₆H₈ClF₆N₃O₂ • 1 H₂O • 0,25CH₂Cl₂: C, 42,16; H, 2,28; N, 9,08.

Найдено: C, 41,82; H, 2,18; N, 8,91.

Пример 145

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-1,2,4(4Н)-триазол-5-он (XXVIII¹⁴⁵: R¹ = Cl, R² = CF₃, R³ = R⁴ = H)

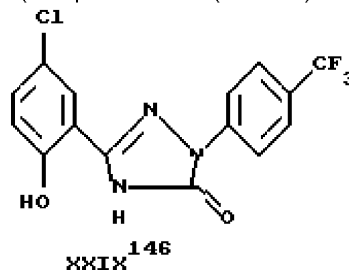
Т.пл. 220-224°C.

Анализ, вычислено: C₁₅H₈Cl₂F₃N₃O₂: C, 46,18; H, 2,07; N, 10,77.

Найдено: C, 45,99; H, 2,07; N, 10,54.

Пример 146

5-(5-хлор-2-гидроксифенил)-2,4-дигидро-2[4-(трифторметил)фенил]-1,2,4(3Н)-триазол-3-он (XXIX¹⁴⁶)



Т.пл. > 305°C.

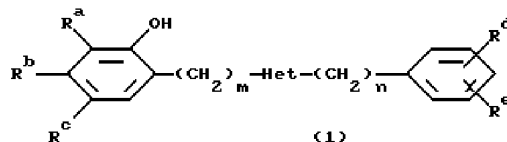
Анализ, вычислено: C₁₅H₉ClF₃N₃O₂: C, 50,65; H, 2,55; N, 11,81.

Найдено: C, 50,66; H, 2,67; N, 11,73.

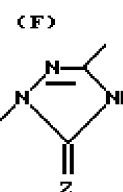
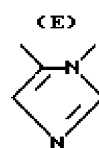
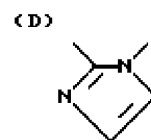
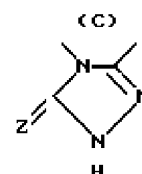
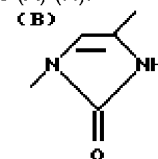
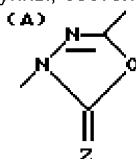
Обоснованные изменения, очевидные для специалиста в данной области, входят в объем данного изобретения.

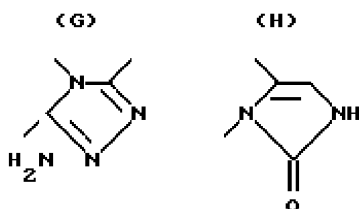
Формула изобретения:

1. Дифенильные гетероциклические соединения общей формулы I



где Het обозначает фрагмент, выбранный из группы, состоящей из (A)-(F):





где z независимо для каждого случая выбирают из O или S; R^a , R^b и R^c каждый независимо выбирают из водорода, галогена, CF_3 или $-(NH-CO-CH_2)_p-NR^fR^g$ при условии, что R^c не является водородом; и где R^a и R^b обозначают водород; R^c может быть гетероциклом, выбранным из группы, включающей имидазол-1-ил, морфолинометил, N-метилимидазо-2-ил и пиридин-2-ил;

R^b и R^c каждый независимо выбран из водорода, галогена, CF_3 или имидазол-2-ила;

m и n каждый независимо выбран из 0 или 1;

$p = 1$;

R^f и R^g каждый независимо обозначает водород, C_{1-4} алкил; или R^f и R^g , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из N-метилпиперазина, морфолина, тиоморфолина, N-бензилпиперазина и имидазолинона,

или его нетоксичная фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что Het представляет собой триазолоновый фрагмент группы (C) или (F) и $m=n=0$.

3. Соединение по п.2, выбранное из группы, включающей:

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[4-(трифторметил)фенил]-1,2,4(4H)-триазол-5-он;

1-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[4-(трифторметил)фенил]-1,2,4(4H)-триазол-5-он;

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4(4H)-триазол-5-он;

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[2-(трифторметил)фенил]-1,2,4(4H)-триазол-5-он;

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-1,2,4(4H)-триазол-5-он;

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-1,2,4(4H)-триазол-5-он;

1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-1,2,4(4H)-триазол-5-он;

5-[5-хлор-2-гидроксифенил]-2,4-дигидро-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,2,4(3H)-триазол-3-он;

4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2,4-дигидро(3H)-1,2,4-триазол-3-он;

4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]-2,4-дигидро(3H)-1,2,4-триазол-3-он;

4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[3-(трифторметил)фенил]-2,4-дигидро(3H)-1,2,4-триазол-3-он;

4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-(4-фторфенил)-2,4-дигидро(3H)-1,2,4-триазол-3-он; и

[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-2,4-дигидро-4(3H)-1,2,4-триазол-3-он.

4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что Het представляет собой триазолоновый фрагмент группы (C) или (F) и $m = 1$ и $n = 0$

или $m = 0$ и $n = 1$.

5. Соединение по п.4, выбранное из группы, включающей:

5-(5-хлор-2-гидроксифенил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,4-дигидро-(3H)-1,2,4-триазол-3-он;

2-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-2,4-дигидро-5-[4-(трифторметил)фенил]-(3H)-1,2,4-триазол-3-он;

2-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-2,4-дигидро-5-[3,4-дихлорфенил]-(3H)-1,2,4-триазол-3-он;

2-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-2,4-дигидро-5-[4-(трифторметил)фенил]-(3H)-1,2,4-триазол-3-он; и

4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,4-дигидро-(3H)-1,2,4-триазол-3-он;

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Het представляет собой оксадиазолоновый фрагмент группы (A) и $m = n = 0$.

7. Соединение по п.6, выбранное из группы, включающей:

5-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

5-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)-3-фенил-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

5-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

5-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[3,4-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Het представляет собой оксадиазолоновый фрагмент группы (A); и $m = 1$ и $n = 0$.

9. Соединение по п.8, выбранное из группы, включающей:

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[3,4-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[3,5-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

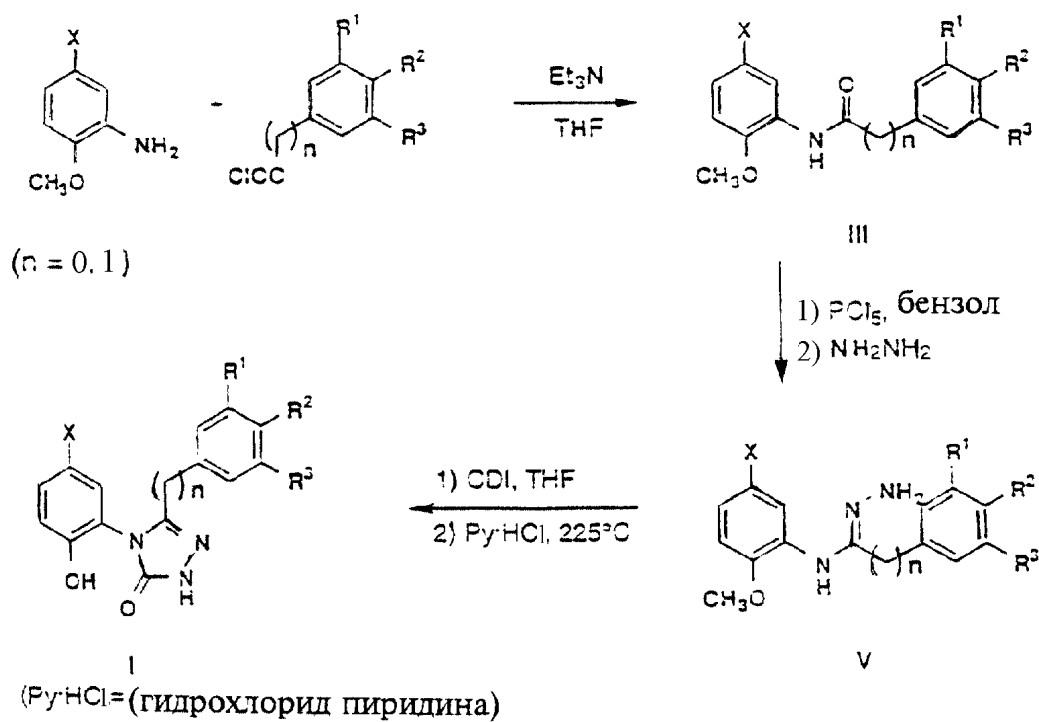
3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

3-[[4-(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;

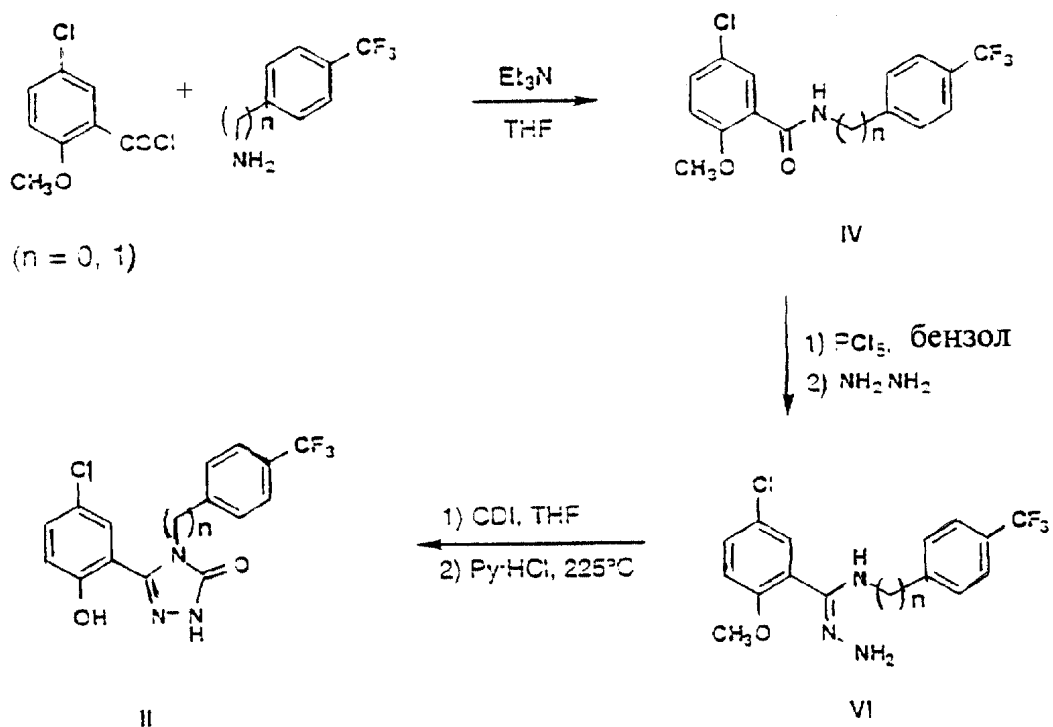
-оксадиазол-2(3H)-он;
 3-[[2-гидрокси-5-(4-морфолинилметил)фенил]метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;
 3-[5-хлор-4-(этилметиламино)-2-гидроксифенил]метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;
 3-[[2-гидрокси-5-(2-пиридинил)фенил]метил-5-[4-(трифторметил)-фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;
 3-[[5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-гидроксифенил]метил]-5-[2-(4-трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;
 3-[[2-гидрокси-5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)фенил]метил]-5-[2-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;
 3-[[2-гидрокси-5-(1H-имидазол-1-ил)фенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;
 3-[[2-гидрокси-5-(1H-имидазол-1-ил)фенил]метил]-5[2-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он;
 N-[2-хлор-4-[[1,5-дигидро-5-оксо-3-[4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-1-ил]-метил]-5-гидроксифенил]-4-морфолинацетамид;
 N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-4-тиоморфолинацетамид;
 N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-4-метил-1-пиперазинацетамид;
 N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-4-бензил-1-пиперазинацетамид;
 N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-2-(диметиламино)ацетамид;
 N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[1,1'-бифенил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-4-метил-1-пиперазин ацетамид;
 N-[2-хлор-4-[[2,3-дигидро-2-оксо-5-[нафт-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-3-ил]метил]-5-гидроксифенил]-4-морфолинацетамид;
 3-[[5-хлор-4-(2,3-дигидро-2-оксо-1H-имидазол-1-ил)-2-гидроксифенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он; и
 3-[[5-хлор-4-(2,3-дигидро-2-тио-1H-имидазол-1-ил)-2-гидроксифенил]метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он.

10. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Het представляет собой имидазолоновый фрагмент группы (D) или (E) и $m = n = 0$.
 11. Соединение по п.10, выбранное из группы, включающей:
 4-хлор-2-[2-[4-(трифторметил)фенил]-1H-имидазол-1-ил]фенол;
 4-хлор-2-[1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-имидазол-2-ил]фенол;
 4-хлор-2-[1-фенил-1H-имидазол-2-ил]фенол; и
 1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]-1H-имидазол.
 12. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей:
 4-хлор-2-[3-амино-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазол-4(4H)-ил]фенол;
 1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1,3-дигидро-5-фенил-2H-имидазол-2-он;
 3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион;
 4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]-2,4-дигидро-(3H)-1,2,4-триазол-3-тион.
 13. Соединение по п. 1, представляющее собой
 3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он.
 14. Соединение по п. 1, представляющее собой
 1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-3-[4-(трифторметил)фенил]-1,2,4(4H)-триазол-5-он.
 15. Соединение по п.1, представляющее собой
 3-[(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[3,5-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он.
 16. Соединение по п.1, представляющее собой
 3-[(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-5-[3,4-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он.
 17. Соединение по п.1, представляющее собой
 5-[(4-амино-5-хлор-2-гидроксифенил)метил]-3-[4-трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он.
 18. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью открывать активированные кальцием калиевые каналы с большой проводимостью, отличающаяся тем, что она содержит терапевтически эффективное количество соединения по п. 1 в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.
 19. Способ лечения нарушения чувствительного к открыванию активированных кальцием калиевых каналов с большой проводимостью, представляющего собой церебральную ишемию или черепно-мозговую травму у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, отличающийся тем, что указанному млекопитающему вводят терапевтически эффективное количество соединения по п.1.

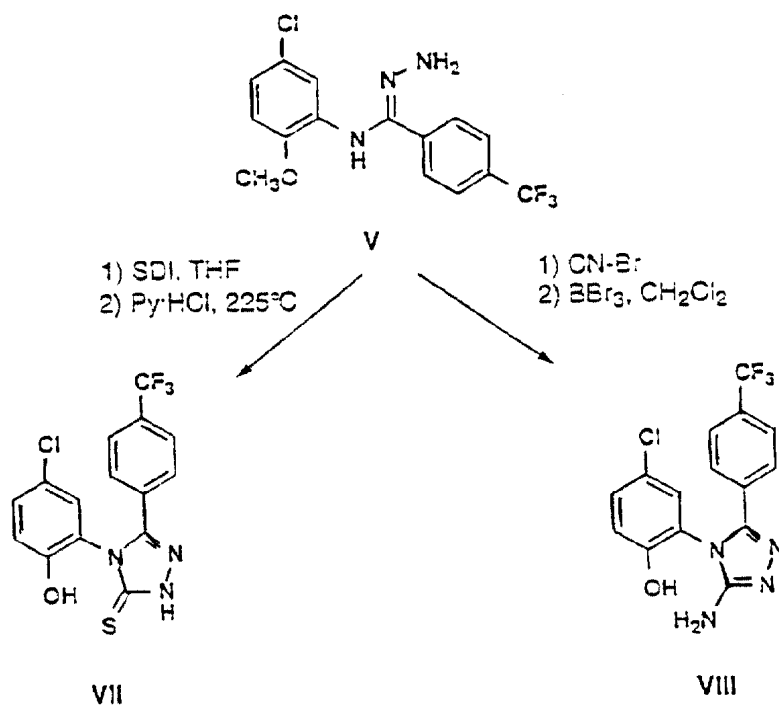
Реакционная схема 1



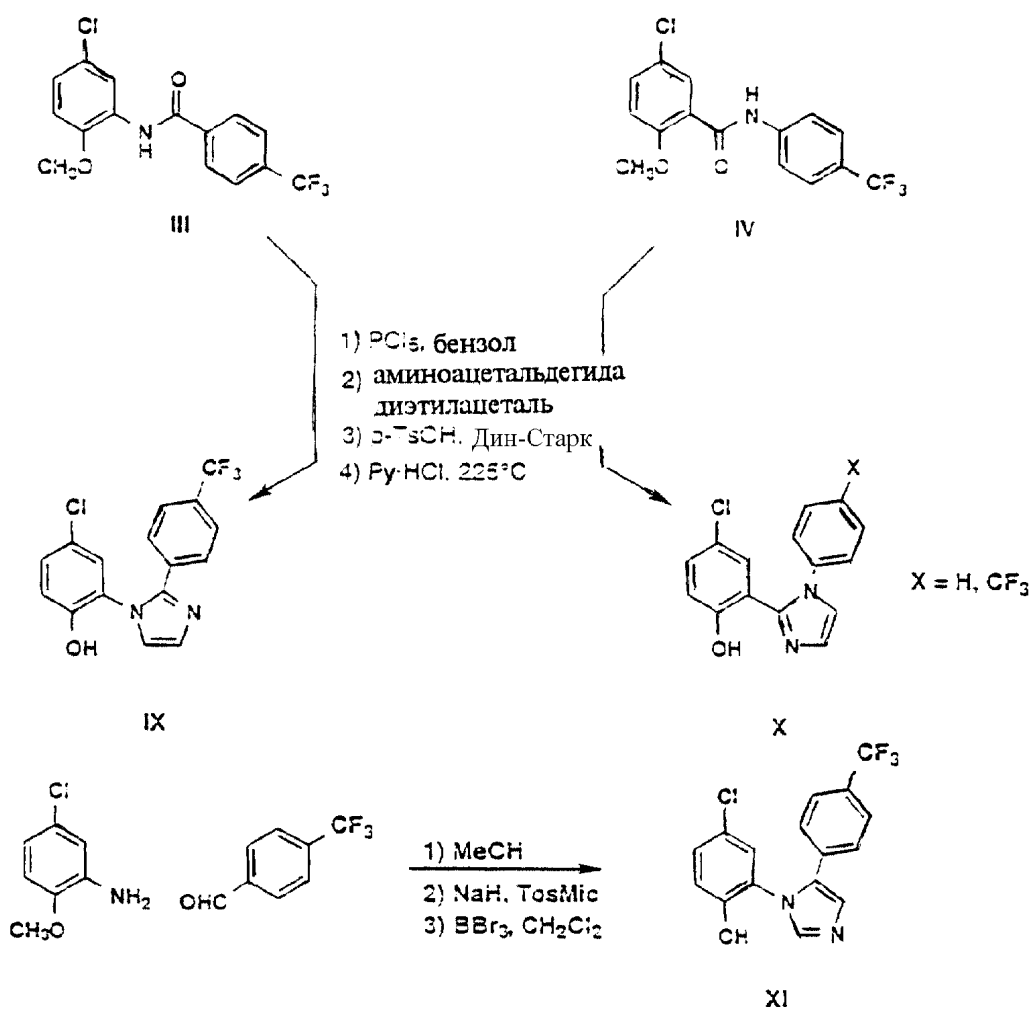
Реакционная схема 2



Реакционная схема 3

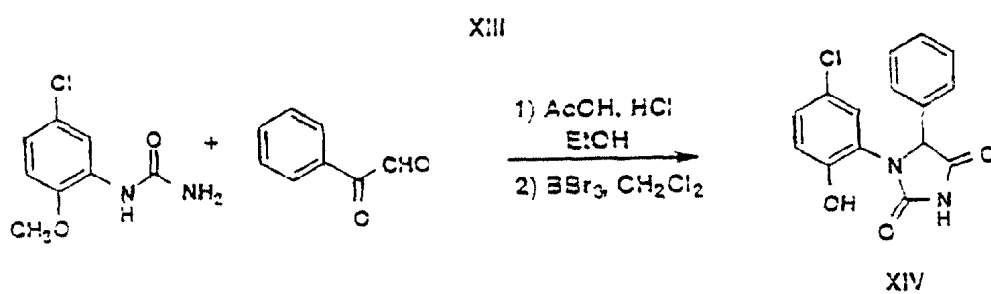
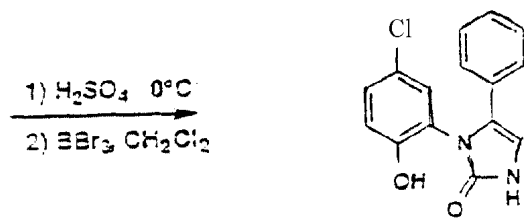
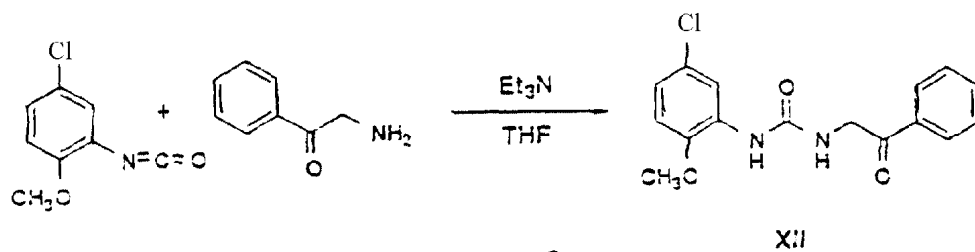


Реакционная схема 4

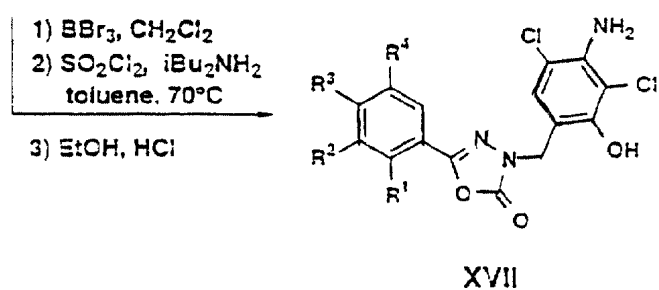
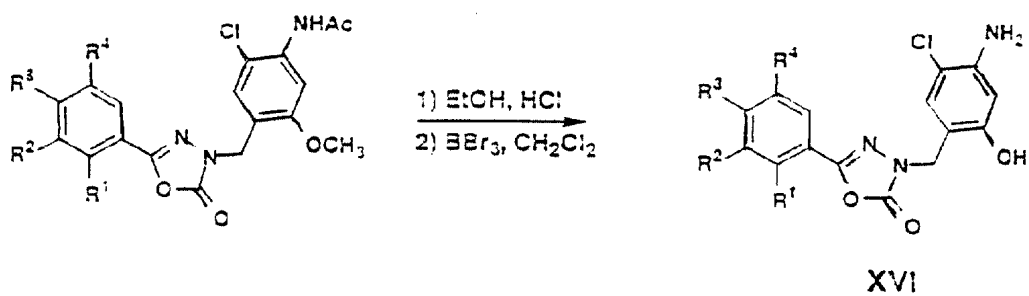
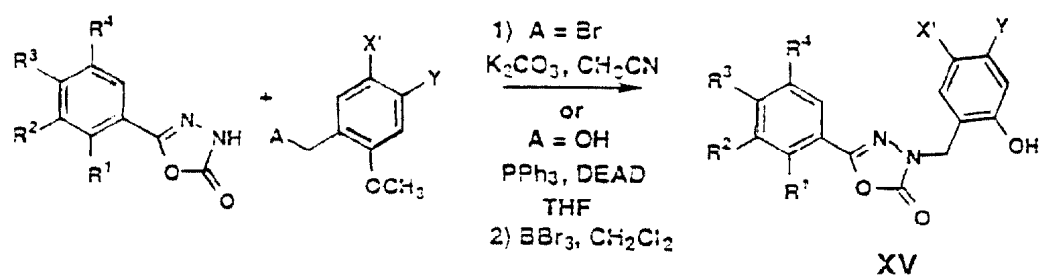


TosMic = тозилметилизоцианид

Реакционная схема 5

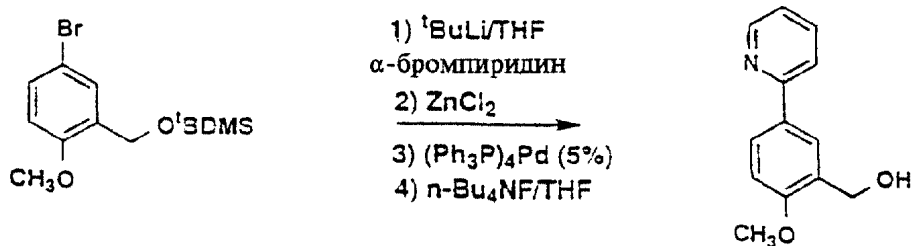
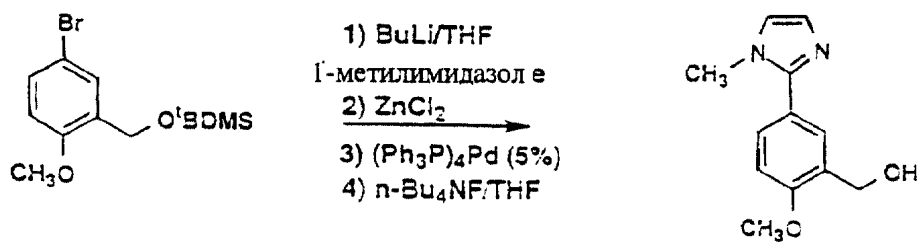
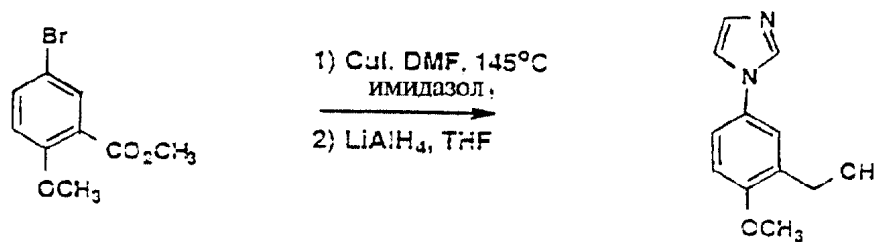
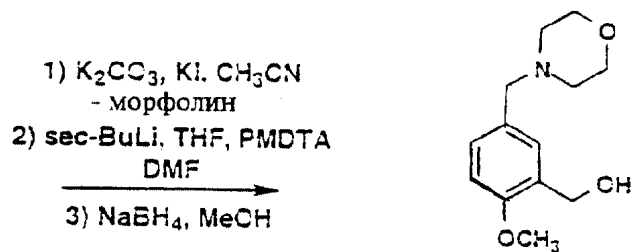
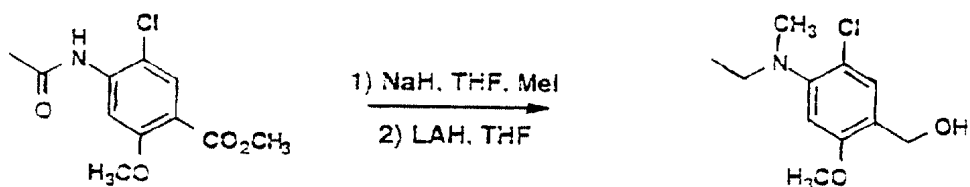


Реакционная схема 6



X' = хлор, 2-пиридинил, 1-имидазол, 1-метил-2-имидазол или 4-морфолинилметил и Y = этилметиламино и водород.

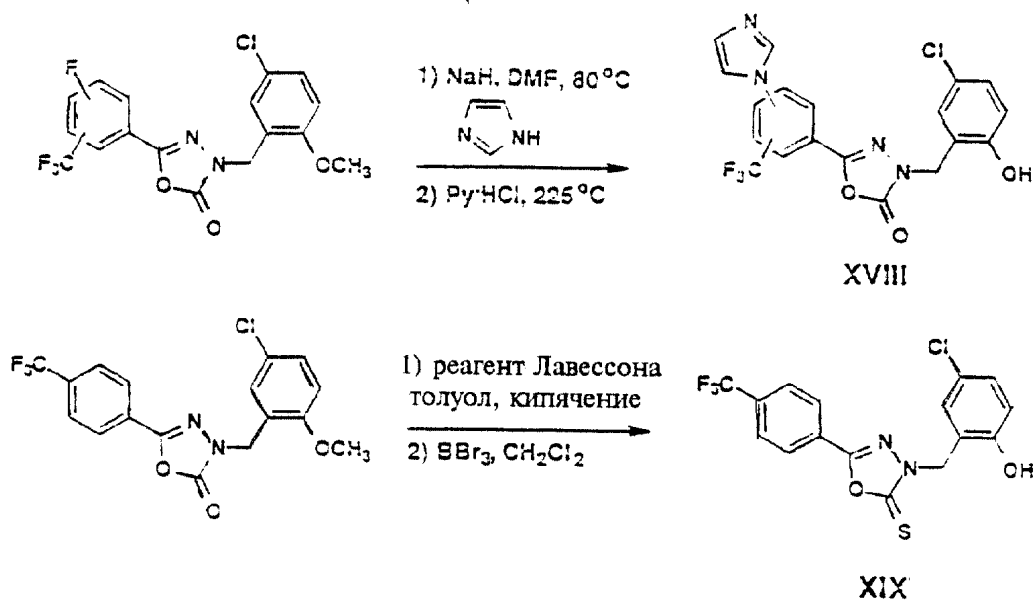
Реакционная схема 7



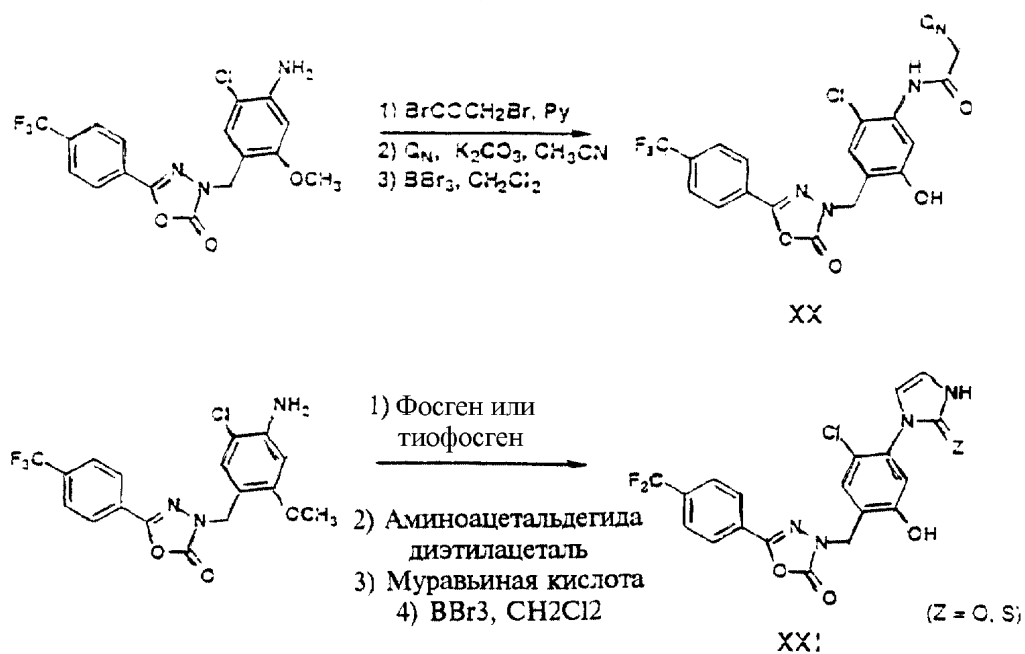
RU 2175319 C2

RU 2175319 C2

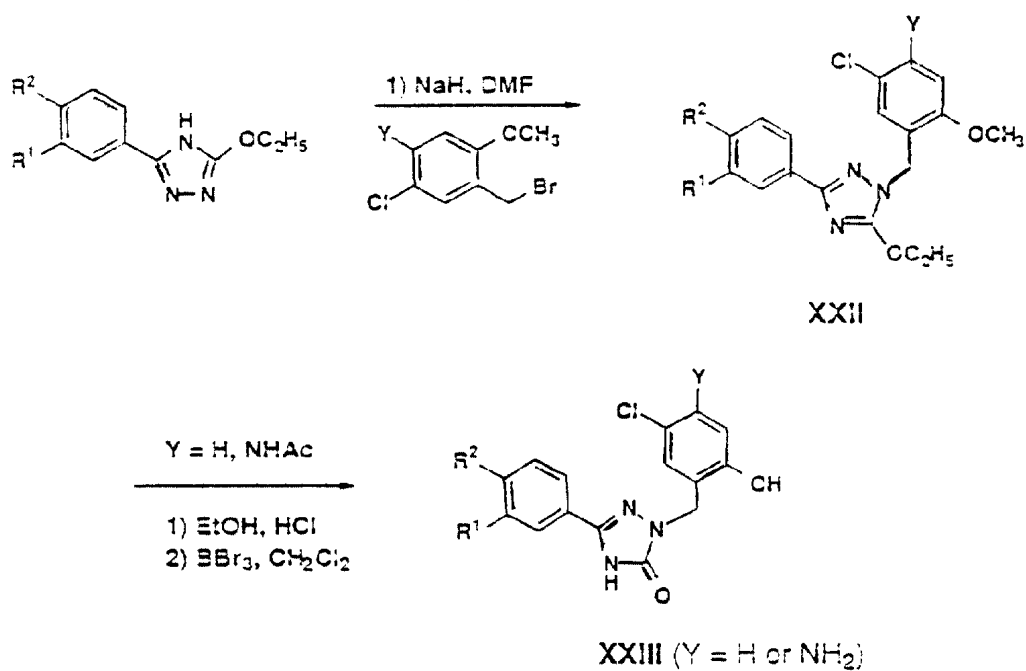
Реакционная схема 8



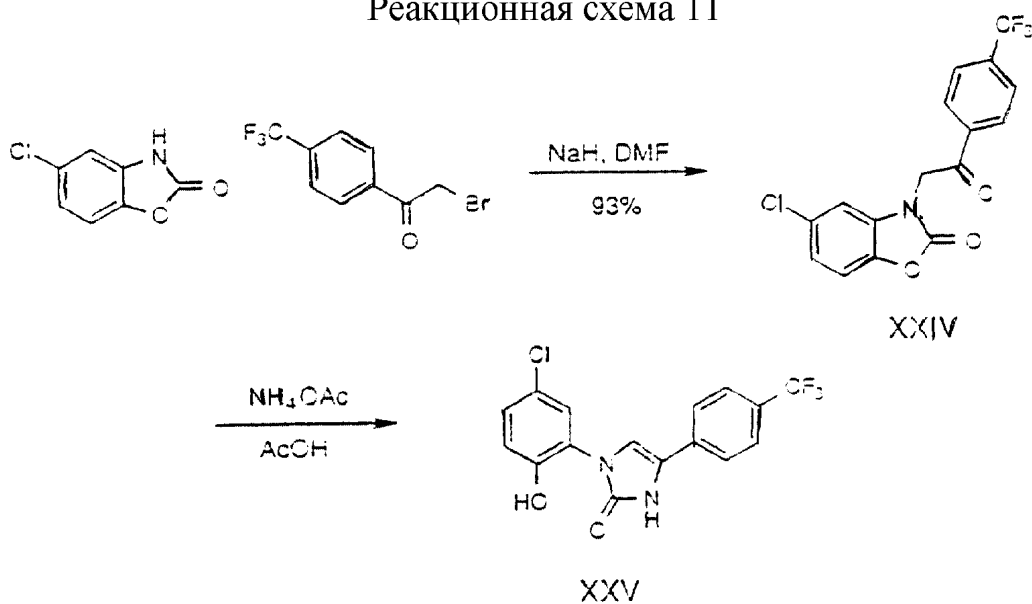
Реакционная схема 9



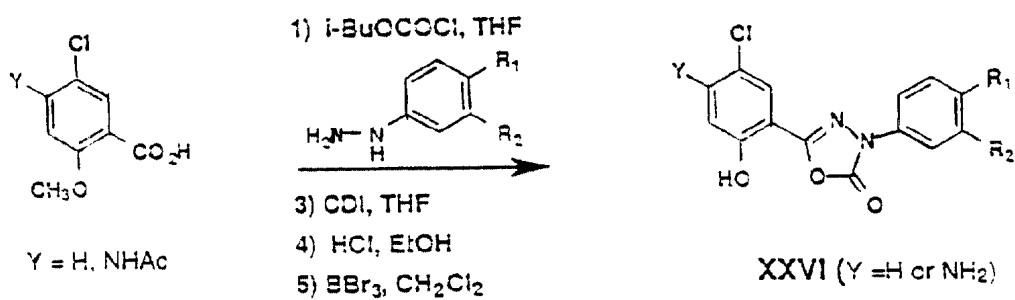
Реакционная схема 10



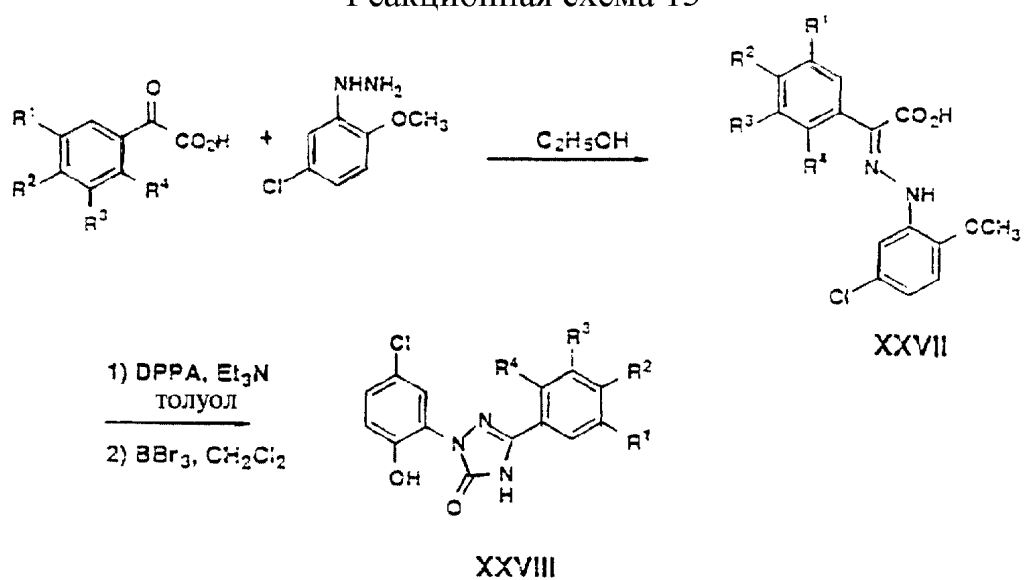
Реакционная схема 11



Реакционная схема 12



Реакционная схема 13



Реакционная схема 14

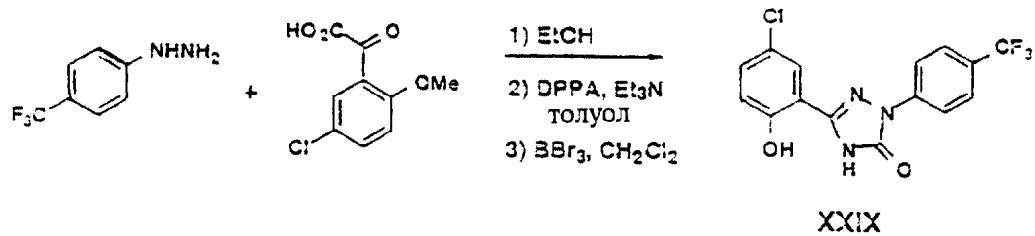


ТАБЛИЦА I

Действие выбранных соединений на ВК каналы

Пример No	Увеличение ВК тока ^з
25	++
78	+++
79	+++
82	++**
99	++
101	++
118	++
119	+
131	++*
140	+++
142	++
143	++
144	+++

^з Если иное не указано, концентрация испытуемого соединения = 20 мкМ;
выражено в процентах увеличения ВК-переноса в контрольных опытах;

* концентрация = 2,5 мкМ

** концентрация = 1 мкМ

+ = 100-125%

++ = 125-175%

+++ = > 175%