

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) 023258

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2016.05.31

(21) Номер заявки

201390362

(22) Дата подачи заявки

2011.09.06

(51) Int. Cl. C07D 231/14 (2006.01)

C07D 233/90 (2006.01)

C07D 249/06 (2006.01)

C07D 261/18 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 207/327 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

(54) 1,4-ПИПЕРАЗИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА ОТ ВИРУСНОГО ГРИППА

(31) 61/380,728

(72) Изобретатель:

(32) 2010.09.08

Сианси Кристофер В., Герритц

(33) US

Самюэл, Ли Гуо, Пирс Бредли С.,

(43) 2013.07.30

Пендри Аннапурна, Ши Шухао, Чжай

(86) PCT/US2011/050504

Вэйсой, Чжу Шижун (US)

(87) WO 2012/033736 2012.03.15

(74) Представитель:

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

Лыу Т.Н. (RU)

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(56) WO-A1-2004078732

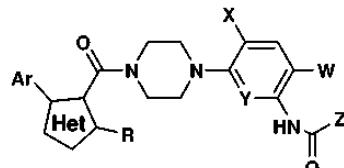
EP-A1-1396487

WO-A1-2007104558

WO-A1-0102388

WO-A1-2011015037

(57) Предложено соединение формулы I, в том числе его фармацевтически приемлемые соли



(I)

в котором Het представляет собой изоксазол-4-ил, пиразол-4-ил, пиразол-3-ил, 1,2,3-триазол-5-ил или имидазол-5-ил; Ar представляет собой нафт-1-ил; фенил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из C₁-C₄ алcoxи, -F, -Cl или гидроксила; R представляет собой -CH₃ или -CH₂F; W представляет собой -NO₂, -Cl, -Br, -CHO, -CH₃, гидроксиметил, -CH=CH₂, гидроксииминометил или -CN; X представляет собой -Cl, -Br или -CN; Y представляет собой -CH или -N; и Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из C₁-C₂алкила, C₁-C₂алcoxи, дифторметокси, трифторметил, фтор, нитро, циано, ди(C₁-C₂)алкиламино, мезиламино, мезил(метил)амино, метиламино, метиламинометил, диметиламинометил, диметилкарбамоил, метоксикарбоксил, ацетиламино, тетразол-1-ил, 2,4-диоксоимидазолидин-1-ил, 2-оксоимидазолидин-1-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил, 1,2,3-триазол-2-ил, пирролидин-1-ил, 2-оксопирролидин-1-ил, 2,5-диоксопирролидин-1-ил, 2-оксопиперидин-1-ил, азетин-1-ил, 2-оксо-1,3-оксазан-3-ил, при этом если в фенильном кольце присутствуют два или три заместителя один или два из них являются галогенами; тиен-2-ил, возможно замещенный заместителем метил или хлор; пиридин-2-ил, возможно замещенный заместителем трифторметил или бром; фuran-2-ил, тиазол-2-ил, 5-метилизоксазол-3-ил, бензодиоксол-5-ил, пиразин-2-ил, или C₃-C₄циклоалкил. Данное соединение в составе композиций пригодно для предупреждения и лечения вируса гриппа.

B1

023258

023258 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, пригодным для профилактики и лечения гриппа, а также к композициям и препаратам, содержащим эти соединения. Изобретение также относится к способам профилактики и лечения гриппозной инфекции с использованием описанных здесь соединений.

Уровень техники

Вирус гриппа является серьезным возбудителем острой инфекции нижних дыхательных путей у человека. Он легко передается, приводя к ежегодным эпидемическим заболеваниям, которые могут проявляться в виде тяжелой болезни и приводить к смерти среди населения высокого риска. Это один из РНК-содержащих вирусов семейства Orthomyxoviridae, который поражает птиц и млекопитающих, и ответственен за болезнь, обычно называемую как "грипп". Наиболее распространенные симптомами гриппа являются озноб, лихорадка, боль в горле, боли в мышцах, сильная головная боль, кашель, слабость/усталость и общее недомогание. Боль в горле, лихорадка и кашель являются наиболее частыми симптомами. В более серьезных случаях грипп вызывает пневмонию, которая может быть смертельной, особенно для юных и пожилых людей. Несмотря на то, что его часто путают с другими гриппоподобными заболеваниями, особенно с простудой, грипп является более тяжелым заболеванием, чем обычная простуда, и вызывается другим типом вируса. Грипп может привести к тошноте и рвоте, особенно у детей, хотя эти симптомы более характерны для не связанного с гриппом гастроэнтерита, который иногда называют "желудочным гриппом" или "24-часовым гриппом".

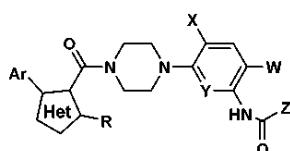
Как правило, вирус гриппа передается по воздуху при кашле или чихании, создавая содержащие вирус аэрозоли. Грипп может передаваться при непосредственном контакте с птичьим пометом или с выделениями из носа, либо через контакт с зараженными поверхностями. Переносимые по воздуху аэрозоли считаются основной причиной заражения, хотя какие именно средства передачи являются наиболее важным, не совсем ясно.

Постоянная опасность гриппа остается, так как сезонно появляются новые варианты. Ежегодные эпидемии приносят экономические потери в результате снижения производительности труда, наряду с расходами средств здравоохранения. Кроме того, вирус гриппа ответственен за основные пандемии, происходящие каждые 10-50 лет. В 2009 го. в Северной Америке в результате тройной реассортации свиного гриппа появился новый вирус H1N1, который достиг уровня пандемии (Zimmer и Burke, 2009). Способность вируса гриппа к мутациям (антителный дрейф), также как и реассортация с другими вирусами гриппа от разных видов млекопитающих (антителная изменчивость) представляют собой механизмы, вызывающие сезонные эпидемические колебания и пандемические вспышки, соответственно (Chen и Deng, 2009). Помимо этого, возрастает резистентность к доступным противогриппозным препаратам. Большинство штаммов H3N2 и 2009 H1N1 устойчивы к M2 ингибиторам ионных каналов на основе адамантана (Deyde и др., 2009). Кроме того, 2008 H1N1 проявляют резистентность к ингибитору нейраминидазы Тамифлю (Озельтамивир), стандарту медицинской помощи (Moscona, 2009). Ни один класс препаратов не проявляет эффективность против высокопатогенного H5N1 птичьего вируса (Soepandi, 2010).

Таким образом, в настоящее время существует потребность в многочисленных новых терапевтических и профилактических средствах против вируса гриппа. Также необходимы новые композиции и препараты, содержащие эти средства, также как и новые способы профилактики и лечения гриппа с использованием этих средств.

Сущность изобретения

Изобретение в первом варианте осуществления обеспечивает соединение формулы I, в том числе его фармацевтически приемлемые соли:



(I)

где Het представляет собой изоксазол-4-ил, пиразол-4-ил, пиразол-3-ил, 1,2,3-триазол-5-ил или имидазол-5-ил;

Ar представляет нафт-1-ил, фенил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из C₁-C₄ аллокси, -F, -Cl или гидроксила;

R представляет собой -CH₃ или -CH₂F;

W представляет собой -NO₂, -Cl, -Br, -CHO, -CH₃, гидроксиметил, CH=CH₂, гидроксииминометил или -CN;

X представляет собой -Cl, -Br или -CN; Y представляет собой -CH или -N; и

Z представляет собой фенил необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из C₁-C₂ алкила, C₁-C₂ аллокси, дифторметокси, трифторметил, фтор, нитро, циано, ди(C₁-C₂)алкиламино, мези-

ламино, мезил(метил)амино, метиламино, метиламинометил, диметиламинометил, диметилкарбамоил, метоксикарбоксил, ацетиламино, тетразол-1-ил, 2,4-диоксоимидазолидин-1-ил, 2-оксоимидазолидин-1-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил, 1,2,3-триазол-2-ил, пирролидин-1-ил, 2-оксопирролидин-1-ил, 2,5-диоксопирролидин-1-ил, 2-оксопиридин-1-ил, азетин-1-ил, 2-оксо-1,3-оксазан-3-ил, при этом если в фенильном кольце присутствуют два или три заместителя один или два из них являются галогенами; тиен-2-ил, возможно замещенный заместителем метил или хлор; пиридин-2-ил, возможно замещенный заместителем трифторметил или бром; фуран-2-ил, тиазол-2-ил, 5-метилизоксазол-3-ил, бензоидоксол-5-ил, пиразин-2-ил, или C₃-C₄ циклоалкил.

Также в части изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит противовирусное эффективное количество одного или более соединений формулы I, в том числе их фармацевтически приемлемых солей, вместе с одним или более фармацевтически приемлемых носителей, экспиентов или растворителей.

Кроме того, предусматривается способ лечения млекопитающего, инфицированного вирусом гриппа, включающий введение указанному млекопитающему эффективного противовирусного количества соединения формулы I, в том числе его фармацевтически приемлемой соли, и одного или более фармацевтически приемлемых носителей, экспиентов или растворителей.

Настоящее изобретение направлено на эти и другие важные цели, описанные ниже.

Подробное описание изобретения

Поскольку соединения по настоящему изобретению могут иметь асимметричные центры и, следовательно, встречаются в виде смеси диастереомеров и энантиомеров, настоящее изобретение включает отдельные диастереомерные и энантиомерные формы соединения формулы I в дополнение к их смесям.

Определения

Если в каком-либо месте заявки специально не указано иное, могут быть использованы один или более нижеуказанных терминов, которые следует трактовать следующим образом:

Термин "С₁₋₆ алкил" при использовании здесь означает прямую или разветвленную цепь алкильных групп, таких как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, t-бутил, амил, гексил и т.п.

"Галоген" относится к хлору, брому, йоду или фтору.

"Н" или "Водород" относится к водороду, включая его изотопы, такие как дейтерий.

Группа "арил" относится ко всем углеродным моноциклическим или конденсированным полициклическим (т.е. к кольцам, имеющим смежные пары атомов углерода) группам, имеющим полностью сопряженную пи-электронную систему. Неограничивающими примерами арильных групп являются фенил, нафталенил и антраценил. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной. В случае замещения замещенная(-ые) группа(-ы) предпочтительна(-ют) собой одну или более групп, выбранных из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалицикла, гидрокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероалицилокси, тиогидрокси, тиоарилокси, тиогетероарилокси, тиогетероалицилокси, циано, галоген, нитро, карбонил, О-карбамил, N-карбамил, С-амидо, N-амидо, С-карбокси, О-карбокси, сульфинила, сульфонамида, тригалометил, уреидо, амино и -NR^xR^y, где R^x и R^y независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, циклоалкила, арила, карбонила, С-карбокси, сульфонила, тригалометила и объединенных в пяти- или шестичленные гетероалициклические кольца.

При использовании здесь группа "гетероарил" относится к моноциклической или конденсированной кольцевой (т.е. к кольцам, имеющим смежные пары атомов углерода) группе, имеющей в кольце(-ах) один или более атомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и в дополнении имеющей полностью сопряженную пи-электронную систему. Если не указано иное, гетероарильная группа может быть присоединена либо к атому углерода, либо к атому азота в гетероарильной группе. Следует отметить, что термин гетероарил должен охватывать N-оксид исходного гетероарила, если такой N-оксид химически возможен, как известно в данной области. Неограничивающими примерами гетероарильных групп являются фурил, тиенил, бензотиенил, тиазолил, имидазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, бензотиазолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, пирролил, пиридинил, тетрагидропиридинил, пиразолил, пиридил, пирамидил, хинолинил, изохинолинил, пуринил, карбазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, пиразинил, диазинил, пиразин, триазинил, тетраизинил и тетразолил. В случае замещения предпочтительно одна или более замещенная(-ые) группа(-ы) выбрана(-ы) из алкила, циклалкила, арила, гетероарила, гетероалицикла, гидрокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероалицилокси, тиоалкокси, тиогидрокси, тиоарилокси, тиогетероарилокси, тиогетероалицилокси, пиано, галогена, нитро, карбонила, О-карбамила, N-карбамила, С-амидо, N-амидо, С-карбокси, О-карбокси, сульфинила, сульфонамида, тригалометила, уреидо, амино и -NR^xR^y, где R^x и R^y определены выше.

При использовании здесь группа "гетероалицикл" относится к моноциклической или конденсированной кольцевой группе, имеющей в составе кольца(колец) один или более атомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Кольца выбирают из тех, которые обеспечивают стабильные структуры связей, и не должны рассматриваться как охватывающие системы, которые не могут быть осуществлены. Кольца также могут иметь одну или несколько двойных связей. Тем не менее, кольца не

имеют полностью сопряженную пи-электронную систему. Неограничивающими примерами гетероалициклических групп являются азетидинил, пиперидил, пиперазинил, имидазолинил, 3-пирролидин-1-ил, морфолинил, тиоморфолинил и тетрагидропиридинил. В случае замещения один или более замещенных групп предпочтительно выбраны из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалицикла, гидрокси, аллокси, арилокси, гетероарилокси, гетероалициклокси, тиогидрокси, тиоаллокси, тиоарилокси, тиогетероарилокси, тиогетероалициклокси, циано, галогена, нитро, карбонила, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, С-тиоамидо, N-амидо, С-карбокси, О-карбокси, сульфинила, сульфонамило, тригалометансульфонамило, тригалометансульфонила, силила, гуанидино, уреидо, фосфонила, амино и $-NR^xR^y$, где R^x и R^y определены выше.

"Алкил" группа относится к насыщенному алифатическому углеводороду, включая группы прямых и разветвленных цепей. Предпочтительно алкильная группа имеет от 1 до 20 атомов углерода (в любом месте данной заявки в случае указания числового диапазона, например, "1-20", это означает, что группа, в данном случае алкильная группа, может содержать 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атомов углерода и т.д. вплоть до 20 атомов углерода). Более предпочтителен алкил среднего размера, имеющий от 1 до 10 атомов углерода. Наиболее предпочтителен низший алкил, имеющий от 1 до 4 атомов углерода. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В случае замещения предпочтительно одна или более замещенных групп независимо выбирают из тригалоалкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалицикла, гидрокси, аллокси, арилокси, гетероарилокси, гетероалициклокси, тиогидрокси, тиоаллокси, тиарилокси, тиогетероарилокси, тиогетероалициклокси, циано, гало, нитро, карбонила, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, С-тиоамидо, N-амидо, С-карбокси, О-карбокси, сульфинила, сульфонамило, тригалометансульфонамило, тригалометансульфонила и их комбинации в пяти- или шестичленные гетероалициклические кольца.

"Циклоалкил" группа относится к полностью углеродной моноциклической или конденсированной кольцевой (т. е. кольцам, имеющим общие и смежные пары атомов углерода) группе, в которой одно или более колец не имеют полностью сопряженной пи-электронной системы. Неограничивающими примерами циклоалкильных групп являются циклопропан, циклобутан, цикlopентан, циклопентен, циклогексан, циклогексадиен, циклогептан, циклогептатриен и адамантан. Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. В случае замещения предпочтительно одну или более замещающих групп независимо выбирают из алкила, арила, гетероарила, гетероалицикла, гидрокси, аллокси, арилокси, гетероарилокси, гетероалициклокси, тиогидрокси, тиоаллокси, тиогетероарилокси, тиогетероалициклокси, циано, галогена, нитро, карбонила, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, С-тиоамидо, N-амидо, С-карбокси, О-карбокси, сульфинила, сульфонамило, тригалометансульфонамило, тригалометансульфонила, силила, гуанила, гуанидино, уреидо, фосфонила, амино и $-NR^xR^y$ с R^x и R^y , как определено выше.

"Алкенил" группа относится к алкильной группе, как определено здесь, имеющей по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну углерод-углерод двойную связь.

"Алкинил" группа относится к алькильной группе, как определено здесь, имеющей по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну углерод-углерод тройную связь.

"Гидрокси" группа относится к $-OH$ группе.

"Аллокси" группа относится как к $-O$ -алкил, так и к $-O$ -циклоалкил группе, как определено здесь.

"Арилокси" группа относится как к $-O$ -арил, так и к $-O$ -гетероарил группе, как определено здесь.

"Гетероарилокси" группа относится к гетероарил-O- группе с гетероарилом, как определено здесь.

"Гетероалициклокси" группа относится к гетероалицикл-O- группе с гетероалициклом, как определено здесь.

"Тиогидрокси" группа относится к $-SH$ группе.

"Тиоаллокси" группа относится как к S-алкил, так и к $-S$ -циклоалкил группе, как определено здесь.

"Тиоарилокси" группа относится как к $-S$ -арил, так и к $-S$ -гетероарил группе, как определено здесь.

"Тиогетероарилокси" группа относится к гетероарил-S- группе с гетероарилом, как определено здесь.

"Тиогетероалициклокси" группа относится к гетероалицикл-S- группе с гетероалициклом, как определено здесь.

"Карбонил" группа относится к $-C(=O)-R''$ группе, где R'' выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила (соединенных через углеродное кольцо) и гетероалицикла (соединенных через углеродное кольцо), как определено здесь.

"Альдегид" группа относится к карбонильной группе, где R'' представляет собой водород.

"Тиокарбонил" группа относится к $-C(=S)-R''$ группе с R'' , как определено здесь.

"Кето" группа относится к $-CC(=O)C-$ группе, в которой углерод с одной или обеих сторон $C=O$ может быть алкилом, циклоалкилом, арилом или углеродом гетероарильной или гетероалициклической группы.

"Тригалометанкарбонил" группа относится к $Z_3CC(=O)-$ группе, где указанный Z представляет собой галоген.

"С-карбокси" группа относится к $-C(=O)O-R''$ группам с R'' , как определено здесь.

"О-карбокси" группа относится к $R''C(-O)O-$ группе с R'' , как определено здесь.

Группа "карбоновая кислота" относится к С-карбоксигруппе, в которой R'' представляет собой водород.

"Тригалометил" группа относится к $-CZ_3$ группе, в которой Z представляет собой галоген-группу, как определено здесь.

"Тригалометансульфонил" группа относится к $Z_3CS(=O)_2-$ группам с Z , как определено выше.

"Тригалометансульфонамидо" группа относится к $Z_3CS(=O)_2NR^X-$ группе с Z , как определено выше, и R^X , представляющим собой Н или (C_{1-6}) алкил.

"Сульфинил" группа относится к $-S(=O)-R''$ группе с R'' , представляющим собой (C_{1-6}) алкил.

"Сульфонил" группа относится к $-S(=O)_2R''$ группе с R'' , представляющим собой (C_{1-6}) алкил.

"S-сульфонамидо" группа относится к $-S(=O)_2NR^X R^Y$ с R^X и R^Y , независимо представляющими собой Н или (C_{1-6}) алкил.

"N-сульфонамидо" группа относится к $R''S(=O)_2NR_x-$ группе с R_x , представляющим собой Н или (C_{1-6}) алкил.

"O-карбамил" группа относится к $-OC(=O)NR^X R^Y$ группе с R^X и R^Y , независимо представляющими собой Н или (C_{1-6}) алкил.

"N-карбамил" группа относится к $R^XOC(=O)NR^Y$ группе с R^X и R^Y , независимо представляющими собой Н или (C_{1-6}) алкил.

"O-тиокарбамил" группа относится к $-OC(=S)NR^X R^Y$ группе с R^X и R^Y , независимо представляющими собой Н или (C_{1-6}) алкил.

"N-тиокарбамил" группа относится к $R^XOC(=S)NR^Y-$ группе с R^X и R^Y , независимо представляющими собой Н или (C_{1-6}) алкил.

"Амино" группа относится к $-NH_2$ группе.

"Амидо" группа относится к одновалентному радикалу $-NH_2$, в случае присоединения через карбоксильную группу

"C-амидо" группа относится к $-C(=O)NR^X R^Y$ группе с R^X и R^Y , независимо представляющими собой Н или (C_{1-6}) алкил.

"C-тиоамидо" группа относится к $-C(=S)NR^X R^Y$ группе с R^X и R^Y , независимо представляющими собой Н или (C_{1-6}) алкил.

"N-амидо" группа относится к $R^X C(=O)NR^Y$ -группе с R^X и R^Y , независимо представляющими собой Н или (C_{1-6}) алкил.

"Уреидо" группа относится к $-NR^X C(=O)NR^Y R^{Y2}$ группе с R^X , R^Y и R^{Y2} , независимо представляющими собой Н или (C_{1-6}) алкил.

"Гуанидино" группа относится к $-R^X NC(=N)NR^Y R^{Y2}$ группе с R^X , R^Y и R^{Y2} , независимо представляющими собой Н или (C_{1-6}) алкил.

"Гуанил" группа относится к $R^X R^Y NC(=N)$ -группе с R^X и R^Y , независимо представляющими собой Н или (C_{1-6}) алкил.

"Циано" группа относится к $-CN$ группе.

"Силил" группа относится к $-Si(R'')_3$ с R'' , представляющим собой (C_{1-6}) алкил или фенил.

"Фосфонил" группа относится к $P(=O)(OR^X)_2$ с R^X , представляющим собой (C_{1-6}) алкил.

"Гидразино" группа относится к $-NR^X NR^Y R^{Y2}$ группе с R^X , R^Y и R^{Y2} , независимо представляющими собой Н или (C_{1-6}) алкил.

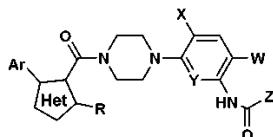
Любые две смежные R группы могут быть объединены с образованием дополнительного арила, циклоариала, гетероариала или гетероциклического конденсированного в кольцо, изначально несущего такие R группы.

Как известно в данной области, атомы азота в составе гетероарильной системы могут "принимать участие в двойной связи гетероарильного кольца", и это относится к форме двойных связей в двух тautомерных структурах, которые состоят из пятичленных кольцевых гетероарильных групп. Это указывает на то, может ли азот быть замещен, как хорошо понятно химикам в данной области. Описание и формула настоящего изобретения основаны на общизвестных принципах образования химических связей. Понятно, что формула не включает в себя структуры, известные как нестабильные или не способные к существованию, как следует из литературы.

Физиологически приемлемые соли и пролекарства соединений, описанных здесь, входят в объем данного изобретения. Термин "фармацевтически приемлемая соль" при использовании здесь и в формуле изобретения предполагает нетоксичные основно-аддитивные соли. Подходящие соли включают соли, полученные из органических и неорганических кислот, таких как, без ограничения, соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, метансульфоновая кислота, уксусная кислота, винная кислота, молочная кислота, сульфированная кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, сорбиновая кислота, аконитовая кислота, салициловая кислота, фталевая кислота и т.п. Термин "фармацевтически приемлемая соль", используемый здесь, также относится к солям кислотных групп, таких как карбоксилат, с такими противоионами как аммоний, соли щелочных металлов,

в частности натрия или калия, соли щелочно-земельных металлов, в частности кальция или магния, и соли подходящих органических оснований, таких как низшие алкиламины (метиламин, этиламин, циклогексиламин и т.п.) или замещенные низшие алкиламины (например, гидроксилзамещенные алкиламины, такие как диэтаноламин, триэтаноламин или трис (гидроксиметил)аминометан), либо с основаниями, такими как пиперидин или морфолин.

Как указано выше, настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, включая их фармацевтически приемлемые соли:



(I)

где Het представляет собой 5 или 6-членный гетероцикл с -N, -O или -S, смежным с -Ar заместителем или с точкой присоединения -Ar заместителя;

Ar представляет собой арил или гетероарил;

R представляет собой -CH₃, -CH₂F или -CH=CH₂;

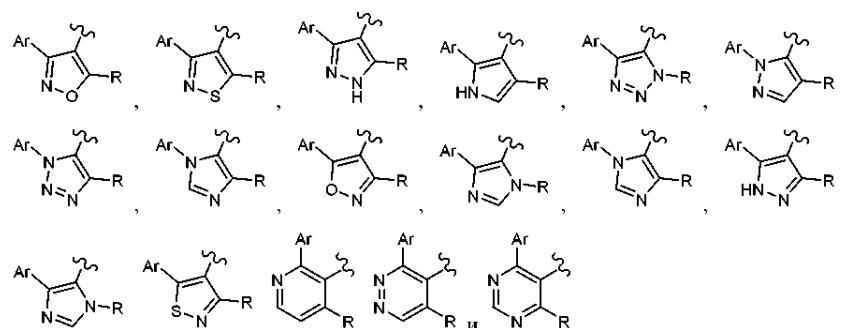
W представляет собой -NO₂, -Cl, -Br, -CHO, -CH=CH₂ или -CN;

X представляет собой -Cl, -CH₃ или -CN;

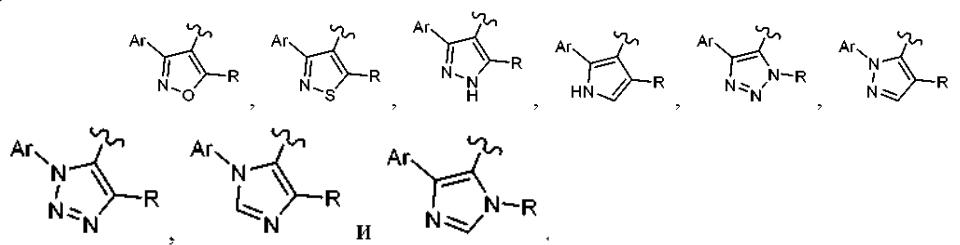
Y представляет собой -CH или -N; и

Z представляет собой C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, OR¹ или NHR¹, где R¹ выбран из группы H, арила, гетероарила, C₁-C₆ алкила и C₃-C₆ циклоалкила.

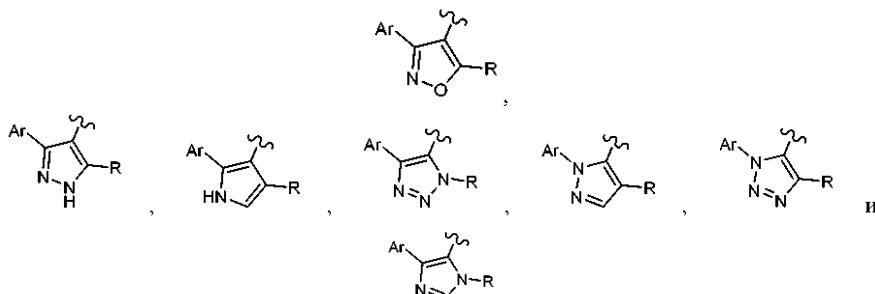
В предпочтительном варианте воплощения изобретения заместитель Het выбран из группы:



В частности, предпочтительно, чтобы Het представлял собой 5 или 6-членный гетероцикл с -N, смежным с точкой присоединения -Ar компонента. Даже более предпочтительно, чтобы Het был выбран из группы:

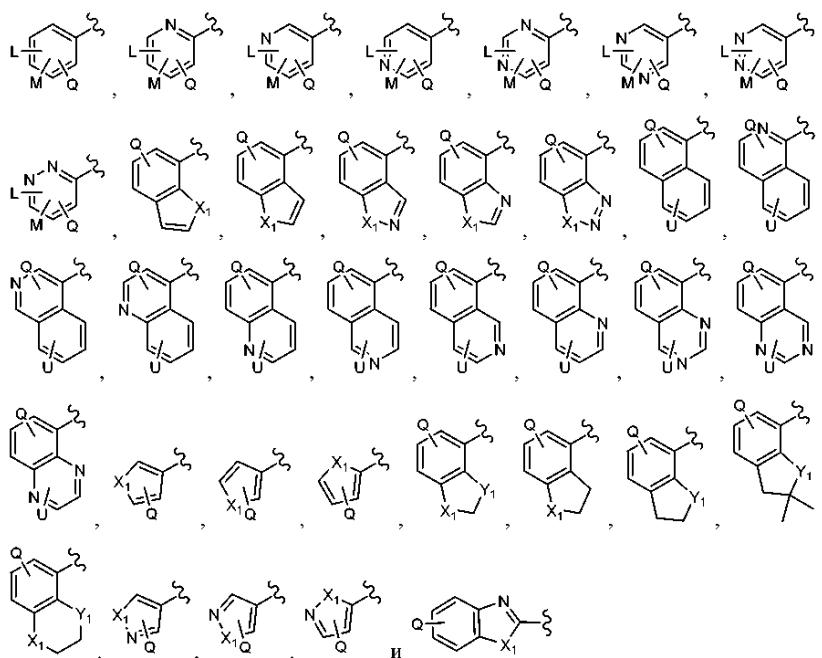


Из указанных Het заместители



особенно предпочтительны.

В дополнительных вариантах соединений формулы I предпочтительно, чтобы Ar был выбран из группы:



в которых

L представляет собой H, галоген, циано, гидроксил, амино, алкил, алкокси, алкиламино или амидо;

M представляет собой H, галоген, циано, гидроксил, амино, алкил, алкокси, алкиламино или амидо;

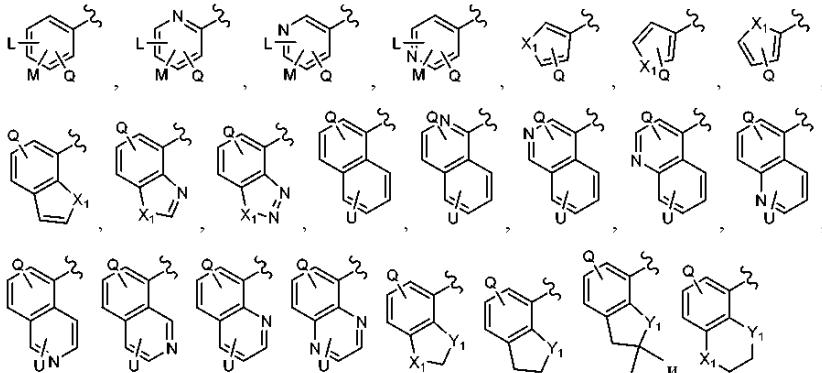
Q представляет собой H, галоген, циано, гидроксил, амино, алкил, алкокси, алкиламино или амидо;

U представляет собой H, галоген, циано, гидроксил, амино, алкил, алкокси, алкиламино или амидо;

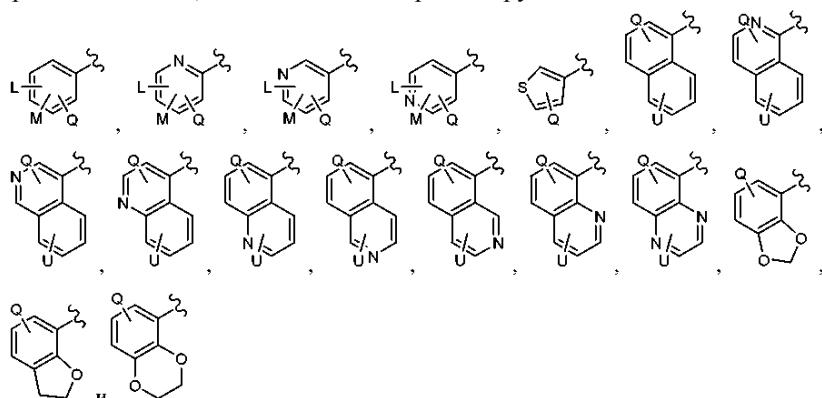
X₁ представляет собой O, NH, N-алкил, N-арил, S или CH₂ и

Y₁ представляет собой O, NH, N-алкил, N-арил, S или CH₂.

Даже более предпочтительно, чтобы Ar заместитель был выбран из группы:



Еще более предпочтительно, чтобы Ar был выбран из группы:



Особенно предпочтительно, чтобы Ar представлял собой фенил или фенил, который замещен метоксигруппой или гидроксилом.

Как указано выше, заместитель R представляет собой -CH₃, -CH₂F или -CH=CH₂. Предпочтительно R представляет собой -CH₃ или -CH₂F. Даже более предпочтительно, чтобы R представлял собой -CH₃.

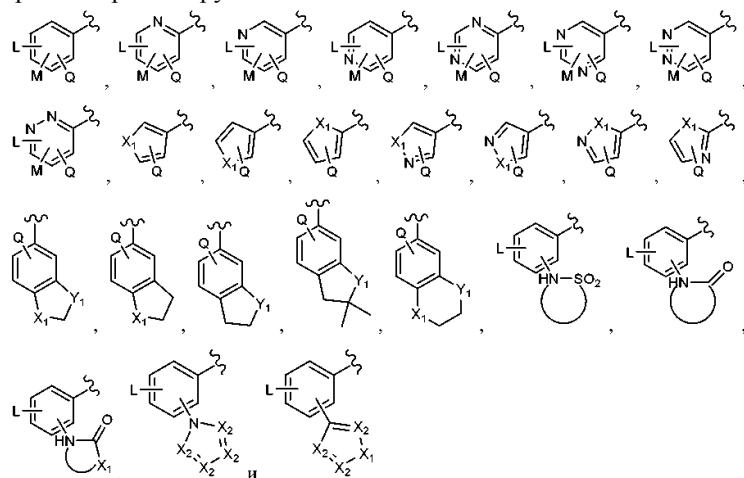
Заместитель W определяется как выбранный из группы $-\text{NO}_2$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ и $-\text{CN}$. Более предпочтительно, чтобы W представлял собой $-\text{NO}_2$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ или -

CN. Особенно предпочтительно, чтобы W представлял собой $-\text{NO}_2$, $-\text{Cl}$ или $-\text{Br}$, где $-\text{NO}_2$ и $-\text{Br}$ даже более предпочтительны.

Заместитель X представляет собой $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CN}$. Даже более предпочтительно, чтобы X представлял собой $-\text{Cl}$ или $-\text{CN}$, где $-\text{Cl}$ еще более предпочтителен.

Заместитель Y может представлять собой $-\text{CH}$ или $-\text{N}$. В некоторых вариантах воплощения предпочтительно, чтобы Y представлял собой $-\text{CH}$. В некоторых других вариантах воплощения предпочтительно, чтобы Y представлял собой $-\text{CH}$ и чтобы Ag заместитель представлял собой фенил, который замещен либо метокси, либо гидроксил группой.

Как указано выше, заместитель Z представляет собой C_{1-6} алкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, OR^1 или NHR^1 , где R^1 выбран из группы H, арила, гетероарила, C_{1-6} алкила и $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила. Предпочтительно, чтобы Z представлял собой замещенный арил или замещенный гетероарил, который выбран из группы:



в которых

L представляет собой H, галоген, циано, гидроксил, амино, алкил, алкокси, алкиламино или амидо;

M представляет собой H, галоген, циано, гидроксил, амино, алкил, алкокси, алкиламино или амидо;

Q представляет собой H, галоген, циано, гидроксил, амино, алкил, алкокси, алкиламино или амидо;

U представляет собой H, галоген, циано, гидроксил, амино, алкил, алкокси, алкиламино или амидо;

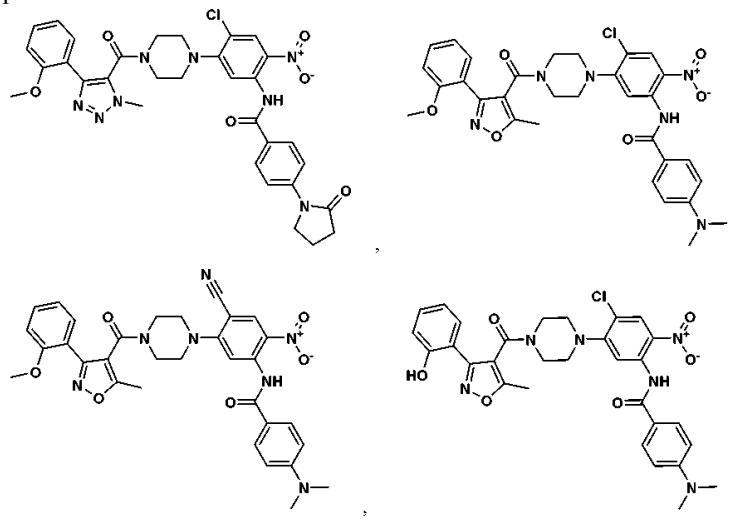
X₁ представляет собой O, NH, N-алкил, N-арил, S или CH₂;

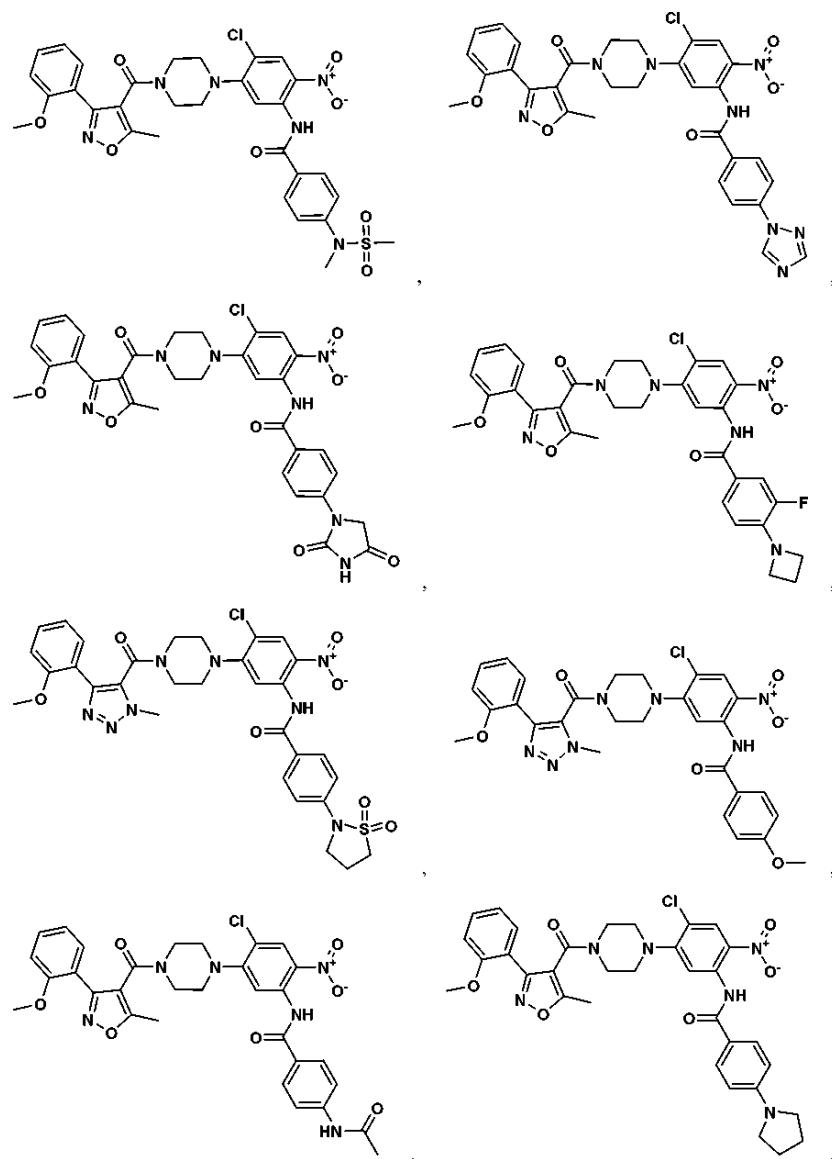
X₂ представляет собой N или CH и

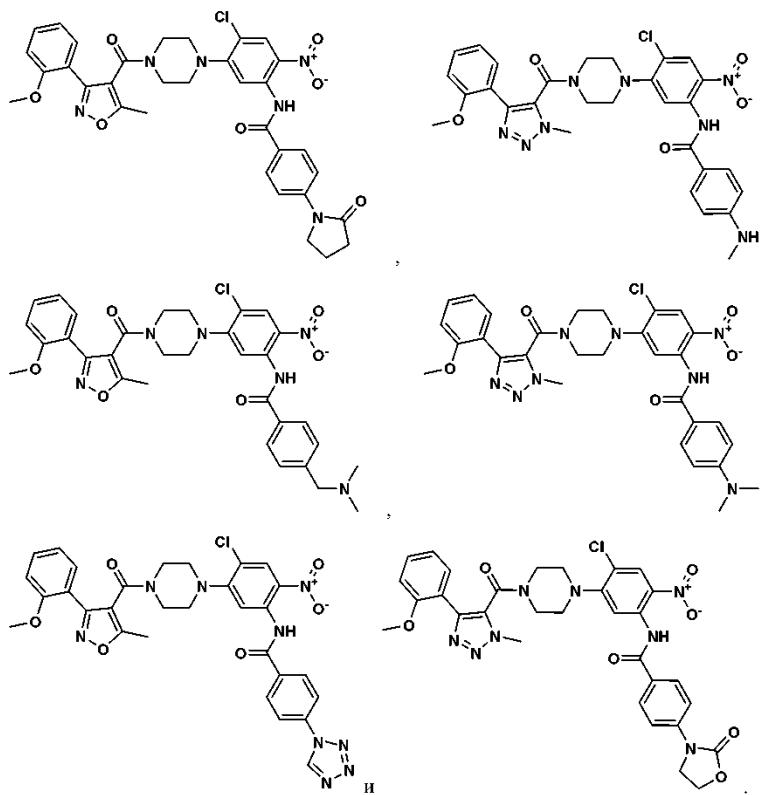
Y₁ представляет собой O, NH, N-алкил, N-арил, S или CH₂.

Даже более предпочтительно, чтобы Z представлял собой замещенный фенил. Особенно предпочтительно, чтобы Z представлял собой фенил, замещенный азотсодержащим компонентом. Азотсодержащий компонент может представлять собой группу амина, гетероарильное кольцо по меньшей мере с одним азотом или гетероцикл по меньшей мере с одним азотом, например.

Предпочтительные соединения формулы I, включая их фармацевтически приемлемые соли, включают следующие варианты:







Соединения по настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально (включая подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, внутригрудинные инъекции или инфузии), путем ингаляции или ректально, либо посредством других средств, доступных в данной области, в составе дозированных препаратов, содержащих общепринятые нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адьюванты и растворители.

Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением дополнительно предусмотрен способ лечения и фармацевтическая композиция для лечения вирусных инфекций, таких как вирус гриппа. Лечение касается введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей фармацевтический носитель и терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению.

Фармацевтическая композиция может быть представлена в форме перорально вводимой суспензии или таблеток; назальных спреев, стерильных инъецируемых препаратов, например, в виде стерильных инъецируемых водных или масляных суспензий или суппозиториев.

При введении перорально в виде суспензии такие композиции приготавливают в соответствии с технологиями, описанных в уровне техники фармацевтических композиций, и могут содержать микрокристаллическую целлюлозу для придания объема, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суппензирующего агента, метилцеллюлозу для улучшения вязкости и подсластители/ароматизирующие агенты, известные в уровне техники. В случае таблеток немедленного высвобождения такие композиции могут содержать микрокристаллическую целлюлозу, дифосфат кальция, крахмал, стеарат магния и лактозу и/или другие эксципиенты, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, растворители и смазочные материалы, известные в данной области.

Инъецируемые растворы или суспензии могут быть образованы в соответствии с уровнем техники, используя подходящие нетоксичные, парентерально приемлемые разбавители или растворители, такие как маннитол, 1,3-бутандиол, вода, раствор Рингера или изотонический раствор хлорида натрия, либо подходящие диспергирующие или увлажняющие и суппензирующие агенты, такие как стерильные, мягкие, нелетучие масла, включая синтетические моно- или диглицериды, и жирные кислоты, в том числе олеиновую кислоту.

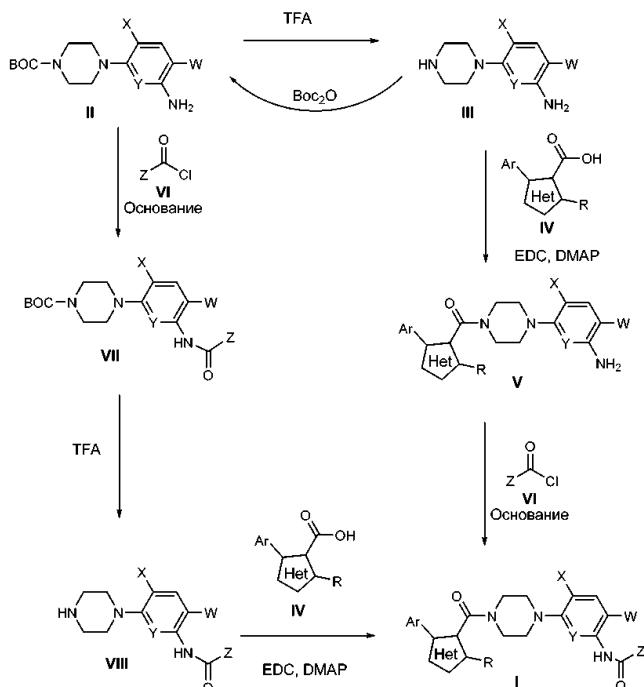
Соединения, описанные здесь, могут быть введены людям перорально в диапазоне доз от 1 до 100 мг/кг веса тела, возможно разделенными дозами. Один предпочтительный диапазон доз составляет от 1 до 10 мг/кг веса тела перорально в разделенных дозах. Другой предпочтительный диапазон доз составляет от 1 до 20 мг/кг веса тела в разделенных дозах. Будет понятно, однако, что конкретное значение дозы и частота введения для любого конкретного пациента может варьировать и будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного работающего соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, способ и время введения, скорости выведения, сочетание с другими лекарствами, тяжесть конкретного состояния и хозяина, подвергающегося терапии.

В композициях и способах по настоящему изобретению, описанных здесь, термин "противовирусное эффективное количество" означает общее количество каждого активного соединения или компонента композиции или способа, которое достаточно для того, чтобы вызвать заметное улучшение у пациента, например, предупреждение заражения вирусом гриппа или излечивание острых состояний или симптомов, характеризующих гриппозную инфекцию. Термины "лечить, лечение", используемые здесь и в формуле, означают предотвращение или улучшение болезни и симптомов, связанных с инфекцией гриппа. Применительно к отдельному активному ингредиенту, вводимому отдельно, термин относится к одному такому ингредиенту. В случае комбинации термин относится к комбинированному количеству активных ингредиентов, обеспечивающих терапевтический эффект, независимо от того, вводятся они в комбинации, последовательно или одновременно.

Настоящее изобретение также относится к комбинациям соединений, описанных здесь, с одним или более других агентов, используемых в лечении гриппа. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть введены эффективно либо в периоды до воздействия и/или после воздействия, в комбинации с эффективными количествами других препаратов против вируса гриппа, иммуномодуляторов, антибактериальных средств или вакцин, описанных в уровне техники.

Следующие схемы обобщают процедуры получения соединений по изобретению специалистами в этой области.

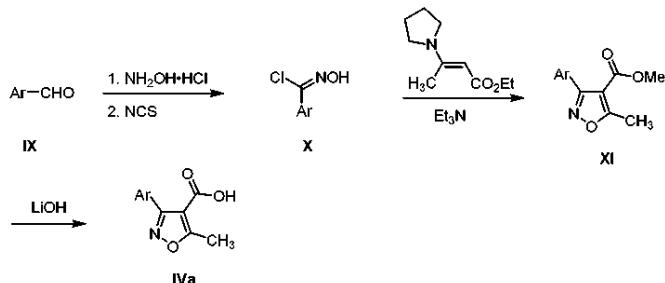
Схема 1



Соединения формулы I получали из соединений формулы II через два комплементарных пути, как показано на схеме 1. В первом пути промежуточные соединения формулы II обрабатывали трифторуксусной кислотой, получая промежуточные соединения формулы III. Соединения формулы II могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе, или могут быть легко приготовлены специалистами в данной области. Промежуточные соединения формулы III обрабатывают карбоновой кислотой формулы IV и формирующими амидную связь реагентом (т.е. EDC), обеспечивая соединения формулы V. Карбоновые кислоты формулы IV могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе, или могут быть легко приготовлены специалистами в данной области. Промежуточные соединения формулы V обрабатывали хлорангидридами формулы VI и сильным основанием, получая соединения формулы I. Хлорангидриды VI могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе, или могут быть легко приготовлены специалистами в данной области. Во втором пути проводят стадии синтеза, описанные в первом пути, в обратном порядке. Промежуточные соединения формулы II обрабатывают хлорангидридами формулы VI и сильным основанием, получая промежуточные соединения VII. Как было описано ранее, промежуточные соединения формулы II могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе, или могут быть легко приготовлены специалистами в данной области. Кроме того, промежуточные соединения формулы II могут быть получены путем присоединения Boc-защитной группы к атому азота пиперазина формулы III. Хлорангидриды формулы VI могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе, или могут быть легко приготовлены специалистами в данной области. Промежуточные соединения формулы

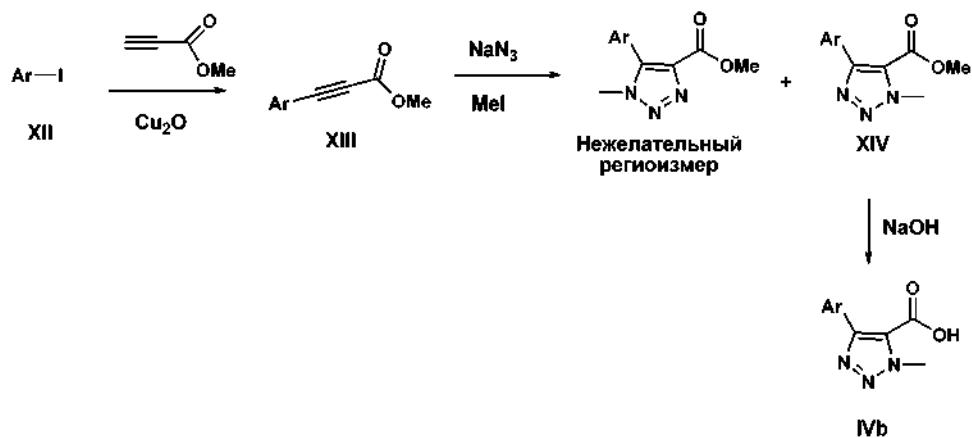
VII обрабатывали трифторуксусной кислотой, получая промежуточные соединения формулы VIII. Промежуточные соединения формулы VIII обрабатывали карбоновыми кислотами формулы IV и формирующим амидную связь реагентом (т.е. EDC), обеспечивая соединения I. Карбоновые кислоты формулы IV могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе, или могут быть легко приготовлены специалистами в данной области.

Схема 2



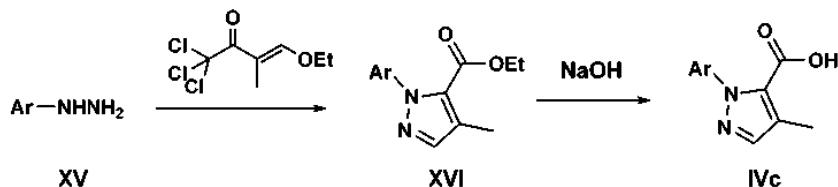
Соединения формулы IVa получали так, как показано на Схеме 2 и как описано в литературе [см.: Gerald W.Zamponi, Стадияпаше C. Stotz, Richard J. Staples, Tina M. Andro, Jared K. Nelson, Victoria Hulubei, Alex Blumenfeld, and Nicholas R. Natale, J. Med. Chem., 2003, 46, 87-96]. Последовательная обработка производных арил альдегидов формулы IX гидроксиламин гидрохлоридом, затем *n*-хлоруксуснинимидом, обеспечивает промежуточные соединения формулы X. Альдегид производные формулы IX могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе, или могут быть легко приготовлены специалистами в данной области. Этил 3-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноат обрабатывают хлороксимами формулы X, получая изоксазолы формулы XI. Гидролиз метилового эфира изоксазолов формулы XI обеспечивал получение соединений формулы IVa.

Схема 3



Соединения формулы IVb получали так, как показано на схеме 3. Производные арилйодидов формулы XII соединяли с метилпропиолатом в присутствии оксида меди (I) [см.: Liliebris, C; Larsen, S.D; Ogg, D.; Palazuk, B.J; и Pleasdale, J.E. J.Med.Chem., 2002, 45, 1785], получая промежуточные соединения XIII. Производные арил йодида формулы XII могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе, или могут быть легко приготовлены специалистами в данной области. Производные соединения формулы XIII обрабатывали азидом натрия и метилиодидом, получая триазолы формулы XIV после хроматографического отделения от нежелательного региоизомера. Обработка триазолов формулы XIV гидроксидом натрия обеспечивала получение соединений формулы IVb.

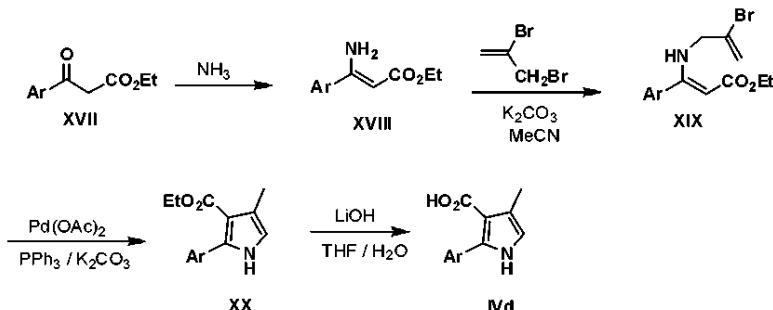
Схема 4



Соединения формулы IVc получали так, как показано на Схеме 4 и как описано в литературе [см.: Martins, M.A.P. et al. J. Molecular Catalysis A: Chemical, 2007, 266, 100]. Арилгидразины формулы XV обрабатывали (E)-1,1,1-трихлор-4-этокси-3-метилбут-3-ен-2-оном, получая пиразолы формулы XVI после хроматографического отделения от нежелательного региоизомера. Арилгидразины формулы XV могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе, или могут

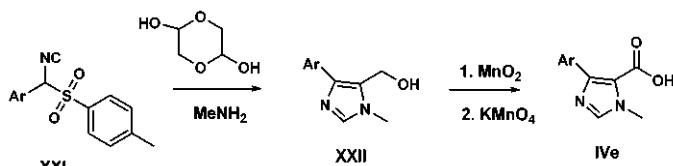
быть легко приготовлены специалистами в данной области. Обработка пиразолов формулы XVI гидроксидом натрия обеспечивала получение соединений формулы IVc.

Схема 5



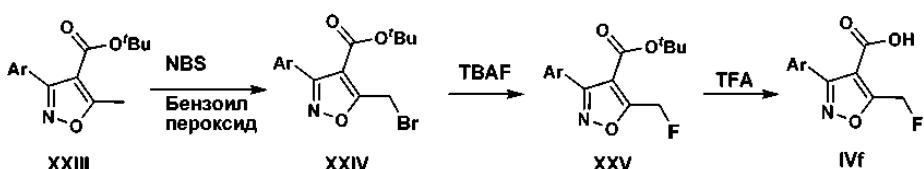
Соединения формулы IVd получали так, как показано на схеме 5 и как описано в литературе [см.: Grigg R.; Savic V. Chem. Commun. 2000, (10), 873-874]. Бета-кетоэфиры формулы XVII обрабатывали аммиаком, получая еамины формулы XVIII. Бета-кетоэфиры формулы XVII могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе, или могут быть легко приготовлены специалистами в данной области. Обработка еаминов формулы XVIII 2,3-дибромпроп-1-еном обеспечивала получение промежуточных соединений формулы XIX, которые при обработке ацетатом палладия (II) давали пирролы формулы XX. Обработка пирролов формулы XX гидроксидом лития обеспечивала получение соединений формулы IVd.

Схема 6



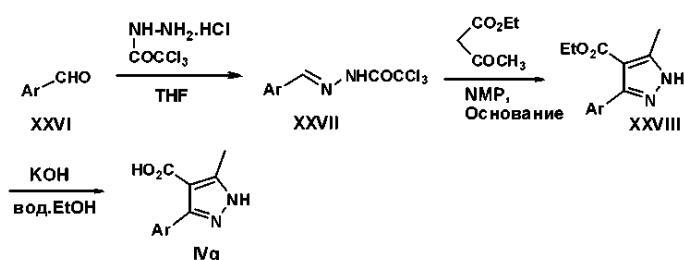
Соединения формулы IVe получали так, как показано на схеме 6 и как описано в литературе [см.: Luke R.W.A.; Jones CD.; McCoull W.; Hayter, B.R. патентный документ WO 2004013141, 2004]. Изоцианаты формулы XXI обрабатывали 1,4-диоксан-2,5-диолом и метиламином, получая имидазолы формулы XXII. Изоцианаты формулы XXI могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе, или могут быть легко приготовлены специалистами в данной области. Последовательная обработка имидазолов формулы XXII оксидом марганца (IV) и перманганатом калия обеспечивала получение соединений формулы IVe.

Схема 7



Соединения формулы IVf получали так, как показано на схеме 7. Изоксазолы формулы XXIII бромировали в свободнорадикальных условиях, получая промежуточные соединения формулы XXIV. Изоксазолы формулы XXIV могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе, могут быть получены по аналогии со схемой 2 или могут быть легко приготовлены специалистами в данной области. Промежуточные соединения формулы XXIV обрабатывали фторидом тетрабутиламмония, получая промежуточные соединения формулы XXV [см.: Sun H.; DiMagno S. G., J.Am. Chem. Soc. 2005, 127, 2050-2051]. Обработка промежуточных соединений формулы XXV трифторуксусной кислотой обеспечивала получение соединений формулы IVf.

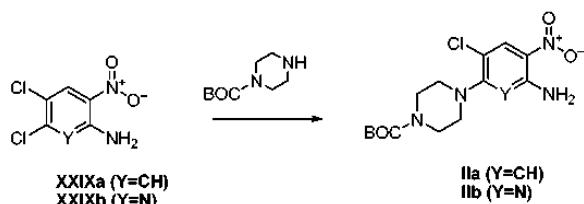
Схема 8



Соединения формулы IVg получали так, как показано на схеме 8 и как описано в литературе [см.: El Kaim L.; Lacroix S. Synlett, 2000, 3, 353-354]. Альдегиды формулы XXVI конденсировали с трихлораце-

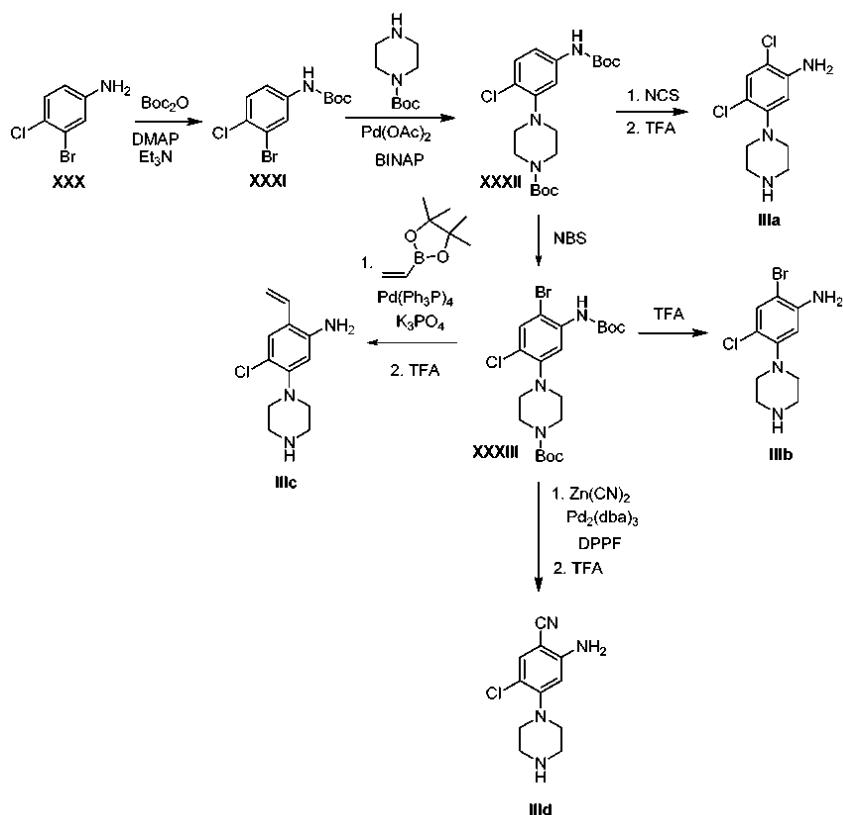
тилгидразидом, получая гидразоны формулы XXVII. Альдегиды формулы XXVI могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе, или могут быть легко приготовлены специалистами в данной области. Обработка гидразонов формулы XXVII этил ацетацетатом в щелочных условиях обеспечивала получение пиразолов формулы XXVIII, которые гидролизовали на следующей стадии, получая соединения формулы Ivg

Схема 9



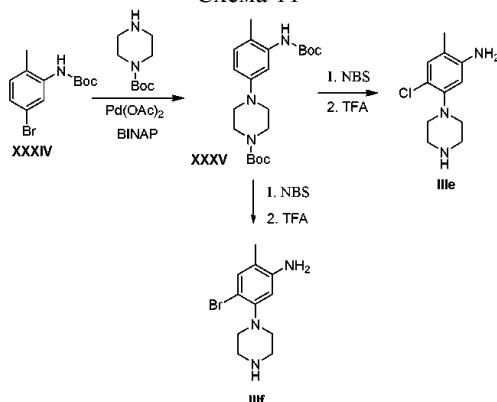
Соединения формул IIa (Y=CH) и IIb (Y=N) получали так, как показано на схеме 9. Обработка промежуточных соединений формулы XXIXa или XXIXb BOC-защищенным пиперазином обеспечивала получение соединений формулы IIa и IIb, соответственно. Промежуточные соединения формулы XXIXa могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе, или могут быть легко приготовлены специалистами в данной области. Промежуточные соединения формулы XXIXa могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе [см.: Micheli F.; Cugola A.; Donati D.; Missio A.; Pecunioso A.; Reggiani A.; Tarzia, G. Bioorg. Med. Chem., 1997, 5(12), 2129], или могут быть легко приготовлены специалистами в данной области.

Схема 10



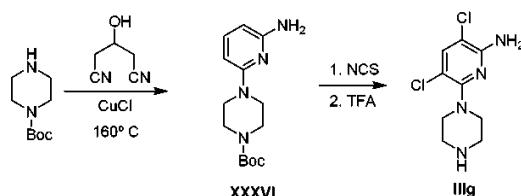
Соединения формулы IIIa-d получали так, как показано на схеме 10. Обработка 3-бром-4-хлоранилина (XXX) BOC-ангидридом обеспечивала получение BOC-анилина формулы XXXI. Обработка BOC-анилина формулы XXXI BOC-пиперазином и катализатором Pd(II) обеспечивала получение промежуточных соединений формулы XXXII, последующей обработкой которых N-хлорусукциниимидом и трифторуксусной кислотой получали соединение формулы IIIa. Альтернативно, промежуточное соединение формулы XXXII обрабатывали N-бромусукциниимидом, получая промежуточное соединение формулы XXXIII. Обработка промежуточного соединения формулы XXXIII трифторуксусной кислотой обеспечивала получение соединения формулы IIIb. Альтернативно, обработка промежуточного соединения формулы XXXIII винил пинаколборонатом и катализатором Pd(0), а затем трифторуксусной кислотой обеспечивала получение соединения формулы IIIc. Альтернативно, обработка промежуточного соединения формулы XXXIII цианидом Zn(II) и катализатором Pd(0), а затем трифторуксусной кислотой обеспечивала получение соединения формулы IIId.

Схема 11



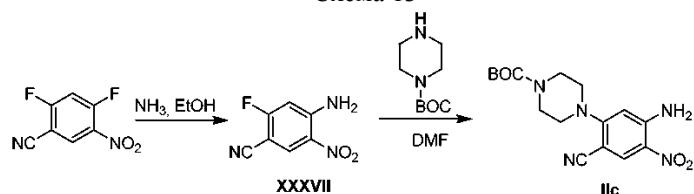
Соединения формулы IIIe-f получали так, как показано на схеме 11. Вос-защищенный анилин формулы XXXIV обрабатывали ВОС-пиперазином и катализатором Pd(II), получая промежуточное соединение формулы XXXV. Последующая обработка промежуточного соединения формулы XXXV N-хлорсукцинимидом и трифторуксусной кислотой обеспечивала получение соединения формулы IIIe. Альтернативно, обработка промежуточного соединения формулы XXXV N-бромсукцинимидом и трифторуксусной кислотой обеспечивала получение соединения формулы IIIf.

Схема 12



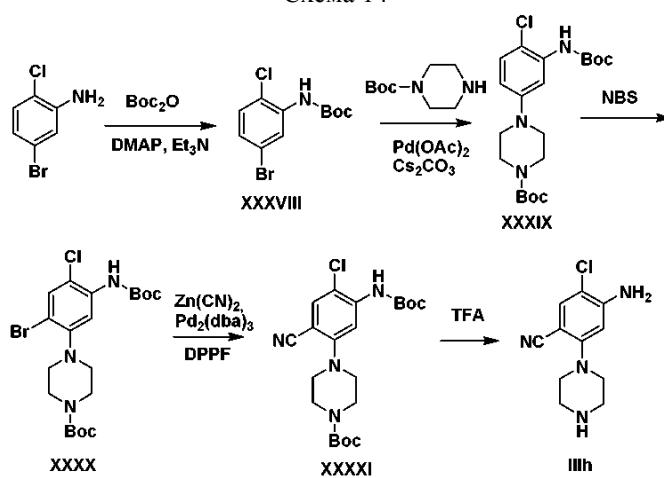
Соединение формулы IIIg получали так, как показано на схеме 12. Вос-пиперазин нагревали вместе с 1,3-дициано-2-пропанолом, получая промежуточное соединение формулы XXVI. Последующая обработка промежуточного соединения формулы XXVI N-хлорсукцинимидом и трифторуксусной кислотой обеспечивала получение соединения формулы IIIg.

Схема 13



Соединение формулы IIc получали так, как показано на схеме 13. Обработка 2,4-дифтор-5-нитробензонитрила спиртовым раствором аммиака обеспечивала получение промежуточного соединения формулы XXVII [см.: Ohmori J.; Sakamoto S.; Kubota, H.; Shimizu-Sasamata, M. et al. J.Med.Chem., 1994, 37(4), 467-475]. Обработка промежуточного соединения формулы XXVII Вос-пиперазином обеспечивала получение соединения формулы IIc.

Схема 14



Соединение формулы IIIh получали так, как показано на схеме 14. Обработка 3-бром-2-

хлоранилина Вос ангидридом обеспечивала получение ВОС-анилина формулы XXXVIII. Обработка ВОС-анилина формулы XXXVIII ВОС-пиперазином и катализатором Pd(II) обеспечивала получение промежуточного соединения формулы XXXIX, обработка которого N-бромсукцинимидом обеспечивала получение промежуточного соединения формулы XXXX. Обработка промежуточного соединения формулы XXXX цианидом Zn(II) и катализатором Pd(0) обеспечивала получение соединения формулы XXXXI, обработкой которого трифторуксусной кислотой получали соединение формулы IIIh.

Примеры

Соединения, описанные здесь, и их получение дополнительно могут быть понятны из следующих рабочих примеров. Эти примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не должны быть истолкованы как ограничивающие его объем.

Химические аббревиатуры, использованные в примерах, определяются следующим образом:

- "Ac" для ацетата,
- "APCI" для химической ионизации при атмосферном давлении,
- "BEMP" для 2-трет-бутиамино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-диазафосфорина,
- "Вос" или "ВОС" для t-бутилоксикарбонила,
- "BOP" для бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфата,
- "Cbz" для бензилоксикарбонила,
- "CDI" для 1,1'-карбонилдиimidазола,
- "CD₃OD" для дейтерометанола,
- "CDCl₃" для дейтерохлороформа,
- "DCC" для 1,3-дициклогексилкарбодииимида,
- "DCE" для 1,2-дихлорэтана,
- "DCM" для дихлорметана,
- "DEAD" для диэтил азодикарбоксилата,
- "DIEA", "основание Хунига" или "DIPEA" для N,N-дизопропилэтамина,
- "DMF" для N,N-диметилформамида,
- "DMAP" для 4-диметиламинопиридина,
- "DMPU" для 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидона,
- "DMSO" для диметилсульфоксида,
- "DPPA" для дифенилфосфорилазида,
- "EDC" или "EDCI" для 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодииимид гидрохлорида,
- "Et" для этила,
- "EtOAC" для этил ацетата,
- "HOAc" для уксусной кислоты,
- "HOBu" для 1-гидроксибензотриазол гидрата,
- "HATU" для O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфата,
- "HMDS" для гексаметилфосфорамида, "LDA" для литий дизопропиламида,
- "LiHMDS" для литий бис(trimetilсилил)амида,
- "NaHMDS" для натрий бис(trimetilсилил)амида,
- "NBS" для N-бромсукцинимида,
- "NCS" для N-хлорсукцинимида,
- "NMM" для 4-метилморфолина,
- "PyBOP" для бензотриазол-1-ил-окси-трис-пирролидинофосфоний гексафторфосфата,
- "TMSCH₂N₂" для (trimetilсилил)диазометана,
- "TMSN₃" для азидотrimetilсилиана,
- "TBTU" для O-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторбората,
- "TEA" для триэтиламина,
- "TFA" для трифторуксусной кислоты и
- "THF" для тетрагидрофурана.

Аббревиатуры, использованные в примерах, определяются следующим образом: "°C" для градусов Цельсия, "MC" для масс-спектрометрии, "ESI" для масс-спектрометрии с ионизацией распылением в электрическом поле, "HR" для высокого разрешения, "ЖХ-МС" для жидкостной хромато-масс-спектрометрии, "экв" для эквивалента или эквивалентов, "г" для грамма или грамм, "ч" для часа или часов, "мг" для миллиграмм или миллиграмм, "мл" для миллилитра или миллилитров, "ммоль" для миллимолярного, "М" для молярного, "мин" для минуты или минут, "комн.темпер." для комнатной температуры, "ЯМР" для спектроскопии ядерного магнитного резонанса, "TCX" для тонкослойной хроматографии, "атм" для атмосферного, и "α", "β", "R", "S", "E" и "Z" представляют собой стереохимические обозначения, принятые специалистами в данной области.

"ВЭЖХ" является аббревиатурой, используемой здесь для жидкостной хроматографии высокого давления. Обратно-фазовая ВЭЖХ может быть осуществлена с использованием колонки Vyadac C-18 с градиентом элюирования от 10 до 100% буфера В в буфере А (буфер А: вода, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты, буфер В: 10% воды, 90% ацетонитрила, содержащего 0,1% трифторуксусной кисло-

ты). При необходимости органический слой может быть высушен над сульфатом натрия, если не указано иное. Тем не менее, если не указано иное, следующие условия являются общепринятыми. "ЖХ-МС" относится к жидкостной хроматографии высокого давления, которая осуществляется в соответствии с определением ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектором.

Температуры плавления определяли на аппарате Mel-Temp II и больше не корректировались. ИК-спектры были получены на однолучевом Nicolet Nexus ИК-Фурье спектрометре с использованием 16 накоплений с разрешением $4,00 \text{ см}^{-1}$ на образцах, приготовленных в прессованном диске КВг или в виде пленки на пластинах КВг. Протонные ЯМР-спектры (300 МГц, относящийся к тетраметилсилану) были получены на Varian INOUA 300, Bruker Avance 300, Avance 400 или Avance 500-спектрометре. Данные сверялись со стабилизирующим растворителем. Эксперименты с ионизацией распылением в электрическом поле (ESI) проводились на одноквадрупольном масс-спектрометре Micromass II Platform или на масс-спектрометре Finnigan SSQ7000.

Способ	Название способа	Колонка	Растворитель А	Растворитель В	Градиент времени (мин)*	Скорость потока (мл/мин)	Длина волны λ (нм)
A	GL-2	XTERRA 3,0 x 50 мм S7	5% ACN - 95% H ₂ O -10mM NH4Ac	95% ACN - 5% H ₂ O -10mM NH4Ac	3	4	220
B	SZ-3	SunFire C18 5мк 4,6 X 50 мм	90% Вода/ 10% ACN/ 0,1% TFA	10% Вода/ 90% ACN/ 0,1% TFA	3	4	220
C	SZ-4	Phenomenex -Luna 3,0 X 50 мм S10	5% ACN - 95% H ₂ O -10mM NH4Ac	95% ACN - 5% H ₂ O -10mM NH4Ac	3	4	220
D	SZ-5	Phenomenex -Luna 3,0 X 50 мм S10	5% ACN - 95% H ₂ O -10mM NH4Ac	95% ACN - 5% H ₂ O -10mM NH4Ac	2	4	220
E	SZ-6	Phenomenex -Luna 3,0 X 50 мм S10	10% MeOH - 90% H ₂ O - 0,1% TFA	90% MeOH - 10% H ₂ O - 0,1% TFA	3	4	220
F	SZ-8	Phenomenex -Luna, 2,0X50MM, 3мк	90% H ₂ O - 10% ACN- 0,1% TFA	10% H ₂ O - 90% ACN - 0,1% TFA	4	0,8	220
G	SZ-10	Luna 3,0 X 50 мм S10	5% ACN - 95% H ₂ O -10mM NH4Ac	95% ACN - 5% H ₂ O -10mM NH4Ac	3	4	220
H	SZ-11	Phenomenex -Luna 3,0 X 50 мм S10	5% MeOH - 95% H ₂ O -10mM NH4Ac	95% MeOH - 5% H ₂ O - 10mM NH4Ac	2	4	220
I	JS-12	Phenomenex -Luna 3,0 X 50 мм S10	90% Вода/ 10% ACN/ 0,1% TFA	10% Вода/ 90% ACN/ 0,1% TFA	2	4	254
J	JS-15	Phenomenex -Luna 3,0 X 50 мм S10	10% MeOH - 90% H ₂ O - 0,1% TFA	90% MeOH - 10% H ₂ O - 0,1% TFA	2	4	254
K	SZ-16	XTERRA MS C18 S7 3,0 x 50ММ	5% MeOH - 95% H ₂ O -10mM NH4Ac	95% MeOH - 5% H ₂ O - 10mM NH4Ac	2	5	220
L	SZ-17	Phenomenex -Luna 3,0 X 50 мм S10	5% MeOH - 95% H ₂ O -10mM NH4Ac	95% MeOH - 5% H ₂ O - 10mM NH4Ac	4	4	220
M	JS-18	Phenomenex -Luna C18, 30x2, 3мк	90% Вода/ 10% ACN/ 0,1% TFA	10% Вода/ 90% ACN/ 0,1% TFA	2	4	254
N	WZ-19	Phenomenex -Luna C18, 30x2, 3мк	90% H ₂ O - 10%ACN- 0,1%TFA	10% H ₂ O - 90%ACN - 0,1%TFA	4	1	220

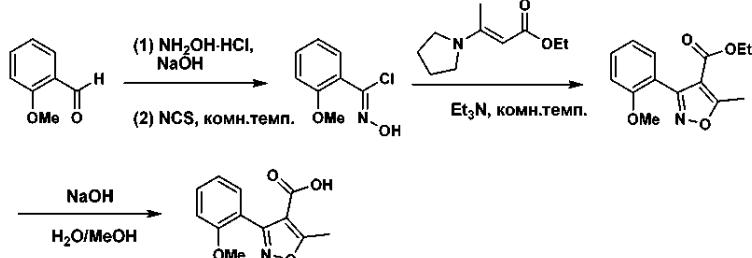
*Все градиенты ВЭЖХ брали от 0 до 100% В.

Препаративная ВЭЖХ:

Когда описывается как выполняемая "в стандартных условиях". Образцы (примерно 20 мг) растворяли в метаноле (10 мг/мл) и очищали на 25 мм × 50 мм Vydac C18 колонке с 5-минутным градиентом элюирования от 10 до 100 % буфера В в буфере А (буфер А: вода, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты, буфер В: 10% воды, 90% ацетонитрила, содержащий 0,1% трифторуксусной кислоты) при 10 мл/мин.

Синтез промежуточных соединений

Препарат А: 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновая кислота



Стадия A1.

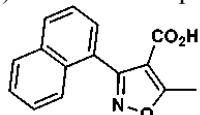
Этил 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоксилат синтезировали из 2-метоксибензальдегид, как описано в [Zamponi G. W.; Stotz S. C; Staples R. I; Andro T. M.; Nelson J. K.; Hulubei V.; Blumenfeld A.; Natale N. R. J. Med. Chem. 2003, 46, 87-96].

Стадия A2.

Реакционную смесь этил 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоксилата (12,85 г, 49,2 ммоль) и гидроксида натрия (9,84 г, 246 ммоль) в MeOH (100 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 65°C в течение 20 ч в 500-мл колбе с круглым дном. MeOH удаляли в вакууме, затем концентрированную реакционную смесь пропускали через 500-мл разделительную воронку с 150 мл воды и 100 мл эфира. Органический слой отбрасывали. Водный слой подкисляли добавлением концентрированной HCl (26 мл). Продукт осаждался, и его отделяли путем фильтрации и высушивали в условиях высокого вакуума, получая 10,63 г (93%, теоретический выход 11,47 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 2,69 (s, 3H, CH_3), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 7,00-7,07 (m, 2H, арил), 7,32-7,34 (m, 1H, арил), 7,43-7,48 (m, 1H, арил).

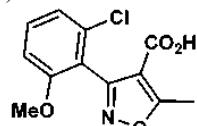
Препарат В: 5-метил-3-(нафтален-1-ил)изоксазол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом А, заменяя 2-метоксибензальдегид на 1-нафтальдегид.

^1H -ЯМР (DMSO , 400 МГц): δ 7,83-8,22 (m, 3H), 7,4-7,7 (m, 4H), 3,5 (2H, bs), 2,74 (3H, s). m/e 254 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

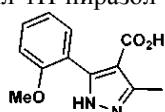
Препарат С: 3-(2-хлор-6-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом А, заменяя 2-метоксибензальдегид на 2-хлор-6-метоксибензальдегид.

^1H ЯМР (CD_3OD , 500 МГц) δ 7,41 (1H, t, $J=8,4$ Гц), 7,09 (1H, d, $J=7,6$ Гц), 7,03 (1H, d, $J=8,2$ Гц), 3,76 (3H, s), 2,74 (3H, s).

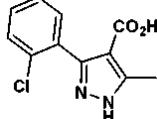
Препарат D: 5-(2-метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методами, описанными в литературе: El Kaim L.; Lacroix S. Synlett, 2000, 3, 353-354.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,28-7,40 (1H, m), 7,17-7,25 (1H, m), 6,90-7,08 (2H, m), 2,38 (3H, s). m/e 233 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

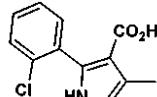
Препарат Е: 3-(2-хлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом D.

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,45-7,55 (1H, m), 7,28-7,40 (2H, m), 7,25-7,27 (1H, m), 2,44 (3H, s).

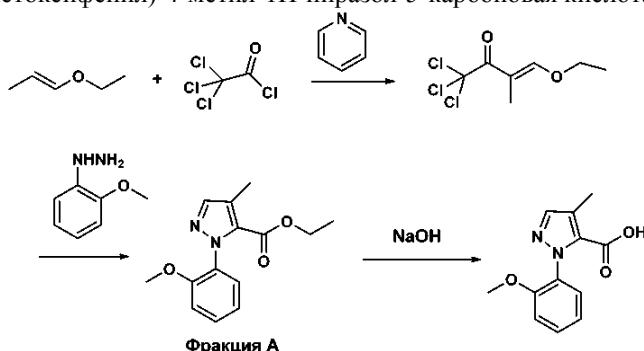
Препарат F: 2-(2-хлорфенил)-4-метил-1Н-пиррол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методами, описанными в литературе: Grigg, R.; Savic, V. Chem. Commun. 2000, (10), 873-874.

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,52-7,63 (1H, m), 7,41-7,48 (2H, m), 7,28-7,32 (1H, m), 6,8-6,85 (1H, m), 2,17 (3H, s).

Препарат G: 1-(2-метоксифенил)-4-метил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота



Ссылка: Martins, M.A.P. et al. J. Molecular Catalysis A: Chemical, 2007, 266, 100.

Стадия G1. Смесь (E)-1-этоксипроп-1-ена (6,41 мл, 57,9 ммоль) и пиридина (4,68 мл, 57,9 ммоль) была добавлена к раствору 2,2,2-трихлорацетил хлорида (10,53 г, 57,9 ммоль) в DCM (15 мл) при -10°C со скоростью 6-10 капель в минуту. После окончания добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении (сначала температура водяной бани была комнатной, затем большая часть DCM выпаривалась и водяная баня нагревалась до 50°C, получая (E)-1,1,1-трихлор-4-этокси-3-метилбут-3-ен-2-он (2,55 г, 10,79 ммоль, выход 18,64%).

¹Н-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ: 7,96 (s, 1H), 4,21 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,41 (t, J=7,2 Гц, 3H). Этот материал использовали в стадии G2 без дополнительной очистки.

Стадия G2. Смесь (E)-1,1,1-трихлор-4-этокси-3-метилбут-3-ен-2-он (279 мг, 1,205 ммоль) и (2-метоксифенил)гидразина, HCl (253 мг, 1,446 ммоль) в EtOH (5 мл) нагревали до кипения в течение 3 ч. Охлаждали до комн.темпер., затем разделяли с помощью Пре-ВЭЖХ, получая этил 1-(2-метоксифенил)-4-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат (фракция А, 30 мг, 0,113 ммоль, выход 9,37%) и этил 1-(2-метоксифенил)-4-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилат (фракция В, 41 мг, 0,154 ммоль, выход 12,81%).

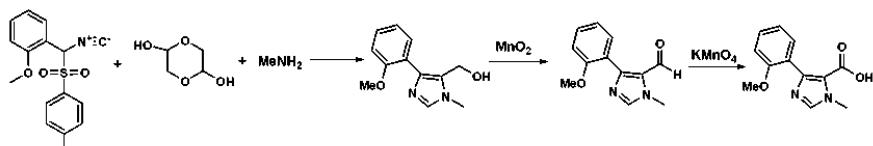
¹Н-ЯМР фракции А: (500 МГц, CD₃OD): δ: 7,58 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,35 (d, J=7 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,2 Гц), 7,10-7,07 (m, 1H), 4,16 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,11 (t, J=7 Гц, 3H).

¹Н-ЯМР изомера В: (500 МГц, CD₃OD): δ: 7,91 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,36 (d, J=7 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,12-7-08 (m, 1H), 4,41 (q, J=7 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,42 (t, J=7 Гц, 3H).

Стадия G3.

Гидролиз фракции А: К раствору этил 1-(2-метоксифенил)-4-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (30 мг, 0,115 ммоль) в MeOH (2 мл) был добавлен 3 N гидроксид натрия (2 мл, 6,00 ммоль). Полученная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 2 ч, затем выпаривалась до удаления растворителя. Остаток растворяли в EtOAc и воде, подкисленной 6N HCl до pH=2, разделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали, получая 1-(2-метоксифенил)-4-метил-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (23 мг, 0,094 ммоль, выход 82 %), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Препарат Н: 4-(2-метоксифенил)-1-метил-1Н-имиазол-5-карбоновая кислота



Ссылка: Luke R.W.A.; Jones CD.; McCoull, W; Hayter B.R. патентная заявка WO 2004013141, 2004.

Стадия H1. К раствору 1,4-диоксан-2,5-диола (120 мг, 0,995 ммоль) в THF (8 мл) добавляли метиламин (2,8 мл, 0,664 ммоль) при комн.тепп. Полученную смесь перемешивали при комн.тепп. в течение 75 мин. Затем добавляли 1-(изоциано(тозил)метил)-2-метоксибенzen (200 мг, 0,664 ммоль), поддерживая реакционную смесь при <30°C на водяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комн.тепп. в течение ночи. Выпаривали до получения белого твердого вещества, растворяли в DMF и очищали с помощью пре-ВЭЖХ, получая (4-(2-метоксибензил)-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метанол (84 мг, 0,377 ммоль, выход 38,6%) в виде бесцветного масла.

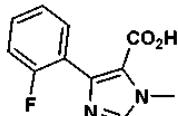
¹H-ЯМР (MeOD), δ: 8,97 (1H, s), 7,55 (1H, t, J=7,5 Гц), 7,47 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,22 (1H, d, 8,0 Гц), 7,15 (1H, t, J=7,5 Гц), 4,67 (2H, s), 4,05 (3H, s), 3,89 (3H, s).

Стадия H2. К раствору (4-(2-метоксибензил)-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метанола (84 мг, 0,385 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли MnO₂ (147 мг, 1,693 ммоль). Смесь нагревали до 90°C в течение 4 ч или до тех пор, пока ЖХ/МС не покажет завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали через целик и выпаривали, получая 4-(2-метоксибензил)-1-метил-¹H-имидазол-5-карбальдегид (78 мг, 0,325 ммоль, выход 84 %), который использовался в следующей реакции без очистки.

Стадия H3. К раствору 4-(2-метоксибензил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбальдегида (78 мг, 0,361 ммоль) в ацетоне (5 мл) и воде (1 мл) добавляли карбонат калия (100 мг, 0,721 ммоль). После растворения калия добавляли KMnO₄ (123 мг, 0,776 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 24 ч. ЖХ/МС показал завершение. Смесь фильтровали через целик, промывали водой. Ацетон выпаривали из фильтрата, который экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Водный слой подкисляли HOAc до pH=5, уменьшали объем наполовину, замораживали и лиофилизировали, получая твердое вещество, которое очищали посредством пре-ВЭЖХ, получая целевое соединение (41 мг, 0,173 ммоль, выход 48 %).

¹H-ЯМР (MeOD), δ: 8,06 (s,1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 2H), 3,98 (s,3H), 3,80 (s,3H).

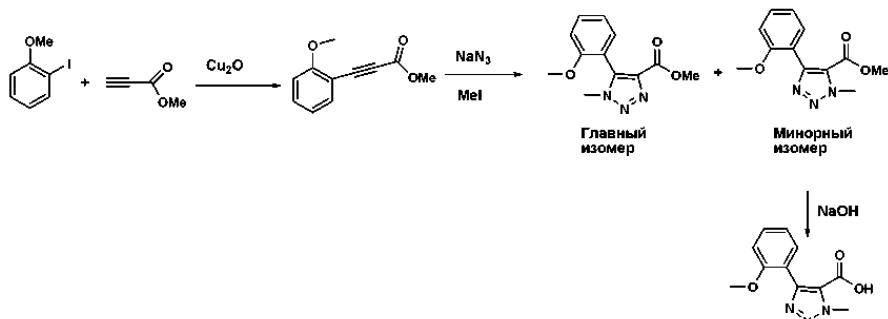
Препарат I: 4-(2-фторфенил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в сумме 61% аналогично с препаратом H.

¹H-ЯМР (DMSO), δ: 7,93(s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 3,85 (s,3H).

Препарат J: 4-(2-метоксибензил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота



Стадия J1: Ссылка: Liliebris C.; Larsen S.D.; Ogg, D.; Palazuk B.J. и Pleasdale J.E. J.Med.Chem., 2002, 45, 1785.

К суспензии метил пропиолата (2, 1,314 мл, 15,41 ммоль) и оксида меди(I) (1,086 г, 7,59 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 1-йод-2-метоксибензол (1, 1,262 мл, 9,48 ммоль). Полученную смесь нагревали в микроволновом реакторе до 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой силикагеля и промывали EtOAc. Органический слой промывали 1M HCl, насыщенным раствором соли NaHCO₃, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали, получая масло в качестве сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, EtOAc/гексан, 1:2), получая метил 3-(2-метоксибензил)пропиолат 3 (932 мг, 4,66 ммоль, выход 49,1%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ: 7,54 (1H, dd), 7,44 (1H, td), 6,98-6,92 (m,2H), 3,92 (s,3H), 3,86 (s,3H).

Стадия J2: Смесь метил 3-(2-метоксибензил)пропиолата (3, 932 мг, 4,90 ммоль), азота натрия (478 мг, 7,35 ммоль) и йодметана (0,458 мл, 7,35 ммоль) в воде (7 мл) и DMF (3 мл) нагревали до 100°C в микроволновом реакторе в течение 6 ч. Очищали посредством преп-ВЭЖХ (Varian, 15-90B в мин, B=90%.

MeOH/10% H₂O), получая метил 5-(2-метоксифенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (701 мг, 2,69 ммоль, выход 55,0%),

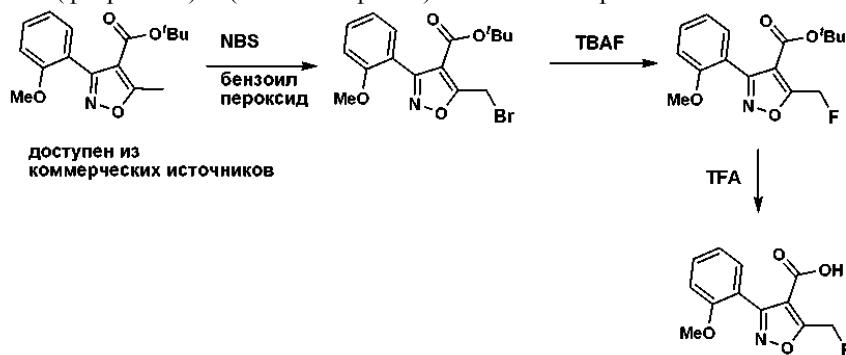
¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD), δ: 7,52-7,56 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,12, (td, 1H), 7,06, (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) и метил 4-(2-метоксифенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (185 мг, 0,711 ммоль, выход 14,51%),

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD), δ: 7,49-7,46 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 2H), 4,32 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

Стадия J3: К раствору метил 4-(2-метоксифенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (183 мг, 0,74 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли гидроксид натрия (1,3 мл, 3M водный раствор). Смесь перемешивали при комн.temp. в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде, промывали эфиром (3×), удаляя возможные примеси. Водную фазу подкисляли 6M HCl до pH 3, экстрагировали с помощью EtOAc (4×). Объединенный органический слой высушивали и выпаривали, получая соединение, указанное в заголовке (164 мг, 0,703 ммоль, выход 95%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 7,46-7,42 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 4,32 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Препарат K: 5-(фторметил)-3-(2-метоксифенил)изоксазол-4-карбоновая кислота



Стадия K1: Раствор трет-бутил 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоксилата (0,795 г, 2,75 ммоль), NBS (0,978 г, 5,50 ммоль) и бензоил пероксида (0,033 г, 0,137 ммоль) в CCl₄ (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердую фазу отфильтровывали. Растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали посредством фланш-хроматографии (DCM, Rf 0,56), получая 0,44 г (выход 44%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,49-7,37 (2H, m), 7,04 (1H, t, J = 7,5 Гц), 6,96 (1H, d, J= 8,3 Гц), 4,79 (2H, s), 3,79 (3H, s), 1,38 (9H, s).

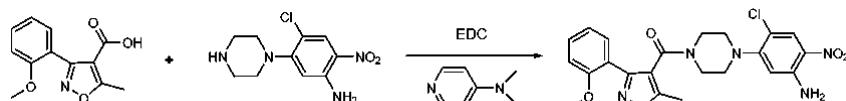
Стадия K2: трет-бутил 5-(фторметил)-3-(2-метоксифенил)изоксазол-4-карбоксилат получали из трет-бутил 5-(бромметил)-3-(2-метоксифенил)изоксазол-4-карбоксилата способом, описанным в Sun H.; DiMagno, S. G., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 2050-2051.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,49-7,37 (2H, m), 7,08-7,01 (1H, m), 6,97 (1H, d, J= 8,3 Гц), 5,72 (2H, d, J= 47,2 Гц), 3,79 (3H, s), 1,35 (9H, s).

Стадия K3: Обработка трет-бутил 5-(фторметил)-3-(2-метоксифенил)изоксазол-4-карбоксилата TFA/DCM (1:1) при комнатной температуре в течение одного часа с последующим выпариванием DCM/TFA в вакууме обеспечивала получение указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,53-7,44 (1H, m), 7,42-7,35 (1H, m), 7,13-6,98 (2H, m), 5,74 (2H, d, J= 47,2 Гц), 3,78 (3H, s).

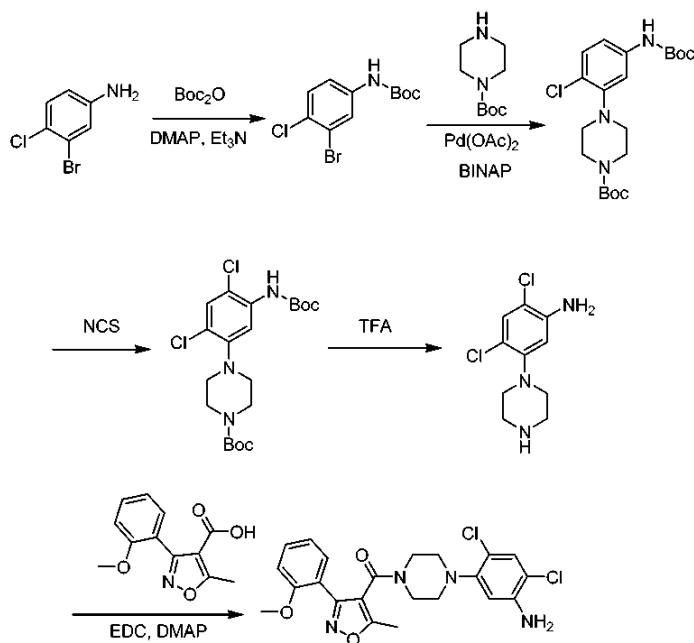
Препарат L. (4-(5-амино-2-хлор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанон



Смесь 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (363 мг, 1,558 ммоль, препарат A), 4-хлор-2-нитро-5-(пиперазин-1-ил)анилина (400 мг, 1,558 ммоль, полученный в соответствии с описанным в [El-Abadelah M. M.; Nazer M. Z.; El-Abadla N. S.; Awadallah, A. M. Asian Journal of Chemistry 1999, 11(4), 1463-1468].), EDC (448 мг, 2,337 ммоль) и N,N-диметилпирдин-4-амина (571 мг, 4,67 ммоль) в DCM (5 мл)/DMF (3 мл) перемешивали в течение ночи. Раствор разбавляли DCM, затем промывали водой три раза. Очистка с помощью фланш-хроматографии с 20% EtOAc в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (286 мг, 0,606 ммоль, выход 38,9 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,11 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=7,53 Гц), 7,47 (1H, t, J=8,53 Гц), 7,08 (1H, t, J=7,53 Гц), 6,99 (1H, d, J=7,28 Гц), 6,03 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,8 (2H, s) 3,22 (2H, s), 3,01 (2H, s), 2,57 (3H, s), 2,46 (2H, s).

Препарат М. (4-(5-амино-2,4-дихлорфенил)пiperазин-1-ил)(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанон



Стадия M1: К раствору 3-бром-4-хлоранилина (2,26 г, 10,95 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли триэтиламин (3,32 г, 32,8 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением ди-трет-бутил дикарбоната (2,87 г, 13,14 ммоль). Водяную баню со льдом убирали и добавляли N,N-диметилпиридин-4-амин (1,337 г, 10,95 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комн.temp. в течение ночи. Продукт очищали посредством фланш-хроматографии (гексаны/DCM, 1:1, Rf 0,45), получая 2,96 г (выход 88%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,79 (1H, d, $J = 2,5$ Гц), 7,34 (1H, d, $J = 8,8$ Гц), 7,21 (1H, dd, $J_1 = 8,8$ Гц, $J_2 = 2,5$ Гц), 6,44 (1H, s), 1,53 (9H, s).

Стадия M2: Реакционную смесь трет-бутил 3-бром-4-хлорфенилкарбамата (1,39 г, 4,53 ммоль), трет-бутил пiperазин-1-карбоксилата (1,689 г, 9,07 ммоль), диацетоксипалладия (0,127 г, 0,567 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (0,282 г, 0,453 ммоль) и карбоната цезия (1,847 г, 5,67 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Добавляли воду (150 мл) после того, как реакционную смесь охлаждали до комн.temp., и продукт экстрагировали DCM (3 × 120 мл). Продукт очищали посредством фланш-хроматографии (5% EtOAc/DCM, Rf 0,45), получая 1,11 г (выход 59%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,27-7,22 (2H, m), 6,86 (1H, dd, $J_1 = 8,5$ Гц, $J_2 = 2,5$ Гц), 6,45 (1H, s), 3,60 (4H, t, $J = 5,0$ Гц), 3,00 (4H, t, $J = 5,0$ Гц), 1,52 (9H, s), 1,49 (9H, s).

Стадия M3: К раствору трет-бутил 4-(3-(трет-бутилкарбониламино)-4-хлорфенил)piperазин-1-карбоксилата (570 мг, 1,384 ммоль) в DCM (3 мл) и метанола (6 мл) при -40°C добавляли раствор трифторуксусной кислоты (0,107 мл, 1,384 ммоль) в 1,5 мл DCM. Добавляли NCS (222 мг, 1,661 ммоль) и позволяли температуре медленно подняться до комнатной. Реакционную смесь перемешивали при комн.temp. в течение ночи. Добавляли насыщенный NaHCO_3 водный раствор (50 мл) и продукт экстрагировали DCM (3 × 50 мл). Продукт очищали посредством фланш-хроматографии (5% EtOAc/DCM, Rf 0,73), получая 0,452 г (выход 73%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,98 (1H, s), 7,34 (1H, s), 6,94 (1H, s), 3,60 (4H, t, $J = 5,0$ Гц), 3,01 (4H, t, $J = 5,0$ Гц), 1,54 (9H, s), 1,49 (9H, s).

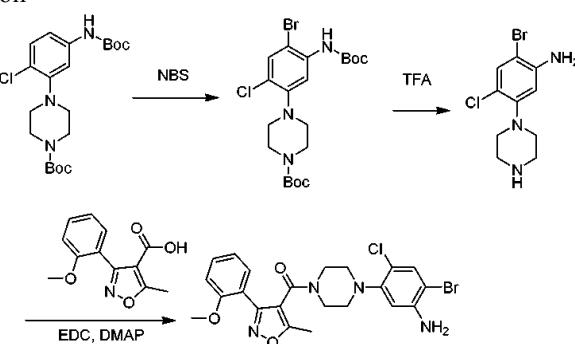
Стадия M4: Раствор трет-бутил 4-(5-(трет-бутилкарбониламино)-2,4-дихлорфенил)piperазин-1-карбоксилата (94,8 мг, 0,212 ммоль) в трифторуксусной кислоте (0,5 мл, 6,49 ммоль) и DCM (0,5 мл) перемешивали при комн.temp. в течение одного часа. Растворитель выпаривали, получая 97 мг продукта (выход 96%).

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,23 (1H, s), 6,64 (1H, s), 3,37 (4H, t, $J = 5,0$ Гц), 3,22 (4H, t, $J = 5,0$ Гц).

Стадия M5: Реакционную смесь 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (0,131 г, 0,561 ммоль), 2,4-дихлор-5-(пiperазин-1-ил)анилина, 2 TFA (0,253 г, 0,534 ммоль), EDC (0,123 г, 0,641 ммоль) и DMAP (0,130 г, 1,07 ммоль) в DCM (4 мл) перемешивали при комн.temp. в течение ночи. Сырой продукт очищали посредством фланш-хроматографии (MeOH/DCM , градиент 2% - 4%, Rf 0,31 с 3% MeOH), получая 0,221 г указанного в заголовке соединения (выход 90%).

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,57-7,50 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,18-7,07 (2H, m), 6,43 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,74 (2H, s), 3,24 (2H, s), 2,88 (2H, s), 2,53 (3H, s), 2,35 (2H, s).

Препарат N. (4-(5-Амино-4-бром-2-хлорфенил)пиперазин-1-ил)(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанон



Стадия N1: К раствору трет-бутил 4-(5-(трет-бутилкарбониламино)-2-хлорфенил)пиперазин-1-карбоксилата (363 мг, 0,881 ммоль, полученного на стадии M2 для препарата M) в DCM (10 мл) и метаноле (5 мл) добавляли NBS (157 мг, 0,881 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение одного часа. ВЭЖХ показала завершение реакции. Растворитель выпаривали в вакууме и продукт очищали посредством флэш-хроматографии (5% EtOAc/DCM), получая 435 мг (выход 82%).

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,97 (1H, s), 7,50 (1H, s), 6,93 (1H, s), 3,60 (4H, t, J = 5,0 Гц), 3,02 (4H, t, J = 5,0 Гц), 1,54 (9H, s), 1,49 (9H, s).

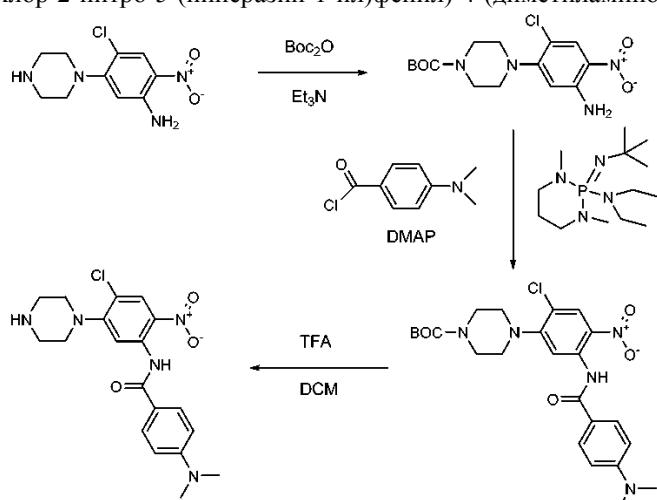
Стадия N2: Эту реакцию осуществляли аналогично стадии M4 для препарата M.

¹Н-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,37 (1H, s), 6,63 (1H, s), 3,37 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,22 (4H, t, J=5,0 Гц).

Стадия N3: Эту реакцию проводили аналогично стадии M5 для препарата M, получая указанное в заголовке соединение.

¹Н-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,62-7,54 (1H, m), 7,50-7,40 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,11-6,95 (2H, m), 6,19 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,79 (2H, s), 3,20 (2H, s), 2,87 (2H, s), 2,56 (3H, s), 2,34 (2H, s).

Препарат O. N-(4-хлор-2-нитро-5-(пиперазин-1-ил)фенил)-4-(диметиламино)бензамид



Стадия O1: Смесь 4-хлор-2-нитро-5-(пиперазин-1-ил)анилина (1,4 г, 5,45 ммоль, полученного в соответствии с описанным в [El-Abadelah M. M.; Nazer M. Z.; El-Abadla N. S.; Awadallah A. M. Asian Journal of Chemistry 1999, 11(4), 1463-1468]), ди-трет-бутил дикарбоната (1,190 г, 5,45 ммоль) и триэтиламина (0,552 г, 5,45 ммоль) в DCM (50 мл) перемешивали в течение 2 ч. После удаления растворителя смесь очищали на силикагелевой колонке с 2% EtOAc в DCM, получали трет-бутил 4-(5-амино-2-хлор-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат (1,8 г, 91%).

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): 58,16 (1H,s), 6,22 (1H, s), 3,61 (4H, m), 3,09 (4H, m), 1,49 (9H, s).

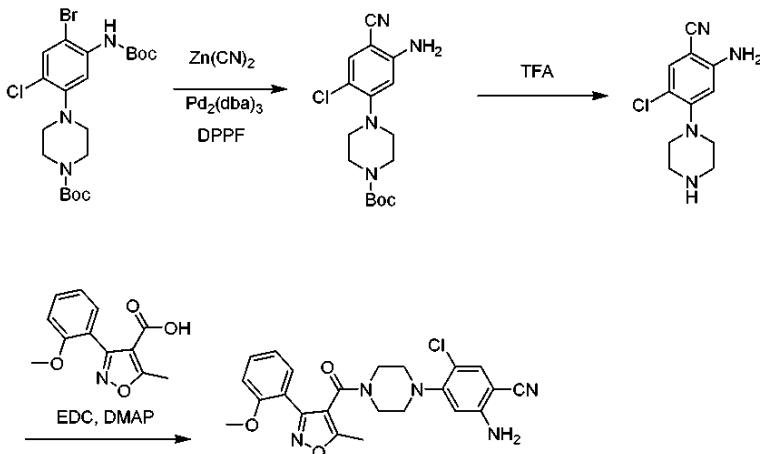
Стадия O2: Смесь трет-бутил 4-(5-амино-2-хлор-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилата (1,2 г, 3,36 ммоль), 4-(N,N-диметиламино)бензоил хлорида (803 мг, 4,37 ммоль), ВЕМР (1846 мг, 6,73 ммоль) и DMAP (411 мг, 3,36 ммоль) в DCE (Объем: 15 мл) нагревали при 85°C в течение 4 ч. Охлаждали и обрабатывали несколькими каплями пиперидина в течение 1 ч. После удаления растворителя и разбавления смеси MeOH образовывался оранжевый осадок. Фильтрация и промывка MeOH дала трет-бутил 4-(2-хлор-5-(4-(диметиламино)бензамидо)-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат (1,2 г, 2,381 ммоль, выход 70,8%).

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 11,53 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,89 (2H, d, J=8,85 Гц), 6,74 (1H, d, J=8,85 Гц), 3,64 (4H, m), 3,27 (4H, t), 3,09 (6H, s), 1,50 (9H, s).

Стадия О3: Трет-бутил 4-(2-хлор-5-(4-(диметиламино)бензамидо)-4-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилат (1,2 г, 2,381 ммоль) перемешивали в TFA/DCM (50%, 10 мл) в течение 1 ч. После удаления растворителя и высушивания остатка в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде его TFA соли (1,5 г, 2,374 ммоль, 100%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 10,74 (1H, s), 8,89 (2H, s), 7,81 (2H, d, J=8,85 Гц), 6,81 (2H, d, J=8,85 Гц), 3,35 (8H, m), 3,03 (6H, s).

Препарат Р. 2-амино-5-хлор-4-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пiperазин-1-ил)бензонитрил



Стадия Р1: К смеси трет-бутил 4-(4-бром-5-(трет-бутилоксикарбониламино)-2-хлорфенил)пiperазин-1-карбоксилата (1,11 г, 2,26 ммоль, полученного на стадии N1 для Препарата N) и дицианоцинка (159 мг, 1,36 ммоль) добавляли DMF (22 мл) и воду (0,30 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 мин с последующим добавлением Pd₂(dba)₃ (2,69 мг, 2,94 мкмоль) и DPPF (2,0 мг, 3,61 мкмоль). Полученную смесь нагревали при 120°C в течение 4 ч. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии (EtOAc/DCM, градиент 5%-10%), получая 0,35 г целевого соединения (5% EtOAc/ DCM, Rf 0,31).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,35 (1H, s), 6,28 (1H, s), 4,38 (2H, s), 3,60 (4H, t, J= 5,0 Гц), 3,03 (4H, t, J= 5,0 Гц), 1,49 (9H, s).

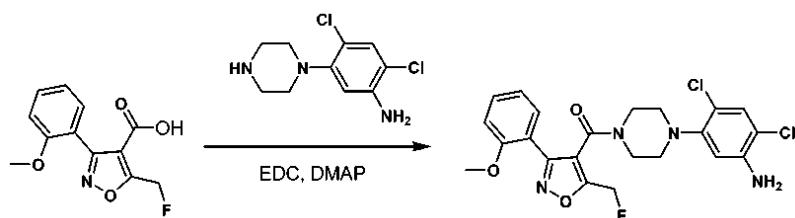
Стадия Р2: Раствор трет-бутил 4-(5-амино-2-хлор-4-цианофенил)пiperазин-1-карбоксилат (14 мг, 0,042 ммоль) и TFA (0,2 мл, 2,60 ммоль) в DCM (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Растворитель выпаривали в вакууме, получая требуемый продукт.

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,37 (1H, s), 6,54 (1H, s), 3,39 (4H, t, J= 5,0 Гц), 3,31 (4H, m).

Стадия Р3: Реакционную смесь 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (10,00 мг, 0,043 ммоль), 2-амино-5-хлор-4-(пiperазин-1-ил)бензонитрила, 2 TFA (16,6 мг, 0,036 ммоль), EDC (9,59 мг, 0,050 ммоль) и DMAP (8,73 мг, 0,071 ммоль) в DCM (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% TFA MeOH/ H₂O), получая 11 мг (выход 52%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,59 (1H, dd, J1 = 7,5 Гц, J2 = 1,8 Гц), 7,52-7,46 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,13-6,97 (2H, m), 6,06 (1H, s), 3,84 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,25 (2H, s), 2,98 (2H, s), 2,57 (3H, s), 2,43 (2H, s).

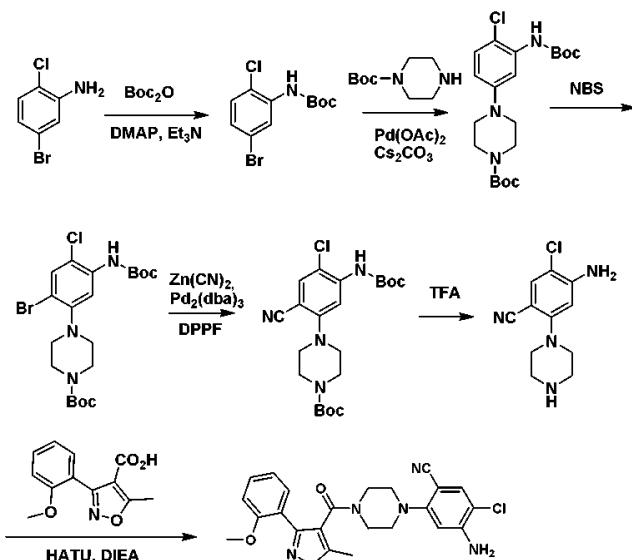
Препарат Q. (4-(5-амино-2,4-дихлорфенил)пiperазин-1-ил)(5-(фторметил)-3-(2-метоксифенил)изоксазол-4-ил)метанон



Препарат Q получали по аналогии со стадией M5 для препарата M, заменяя 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту на препарат K.

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,60-7,51 (2H, m), 7,20-7,07 (3H, m), 6,41 (1H, s), 5,57 (2H, d, J=47,4 Гц), 3,82 (3H, s), 3,75 (2H, m), 3,24 (2H, m), 2,89 (2H, m), 2,36 (2H, s).

Препарат R. 4-амино-5-хлор-2-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пiperазин-1-ил)бензонитрил



Стадия R1: К 5-бром-2-хлоранилину (2,917 г, 14,13 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли триэтиламин (5,91 мл, 42,4 ммоль). Реакцию охлаждали до 0°C и добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (3,94 мл, 16,95 ммоль). Реакция нагревалась до температуры окружающей среды, и добавляли DMAP (1,726 г, 14,13 ммоль). Наблюдалось интенсивное выделение газа и осадка в течение одной минуты. Реакционная смесь перемешивалась при комн.тепп. в течение 16 ч. Продукт очищали с помощью фланш-хроматографии (DCM/гексаны 1:1, Rf 0,61), получая 4,21 г (выход 97%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,43 (1H, d, J= 2,0 Гц), 7,19 (1H, d, J= 8,5 Гц), 7,09 (1H, dd, J1 = 8,5 Гц, J2 = 2,5 Гц), 6,99 (1H, s), 1,55 (9H, s).

Стадия R2: Реакционная смесь трет-бутил 5-бром-2-хлорфенилкарбамата (0,598 г, 1,951 ммоль), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (0,727 г, 3,90 ммоль), диацетоксипалладия (0,055 г, 0,244 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (0,121 г, 0,195 ммоль) и карбоната цезия (0,794 г, 2,438 ммоль) в толуоле (15 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Добавляли воду (150 мл) после того, как реакционную смесь охлаждали до комн.тепп., и продукт экстрагировали DCM (3 × 120 мл). Продукт очищали с помощью фланш-хроматографии (5% EtOAc/DCM, Rf 0,45), получая 0,56 г (выход 69%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,87 (1H, d, J=2,8 Гц), 7,19 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,98 (1H, s), 6,52 (1H, dd, J1 = 9,0 Гц, J2 = 2,8 Гц), 3,57 (4H, t, J = 5,3 Гц), 3,15 (4H, t, J= 5,3 Гц), 1,54 (9H, s), 1,49 (9H, s).

Стадия R3: Реакционную смесь трет-бутил 4-(3-(трет-бутилкарбониламино)-4-хлорфенил)пиперазин-1-карбоксилата (190 мг, 0,461 ммоль) и NBS (82 мг, 0,461 ммоль) в DCM (4 мл) и MeOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Растворитель выпаривали и продукт очищали с помощью фланш-хроматографии (5% EtOAc/DCM), получая 216 мг (выход 95%).
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,99 (1H, s), 7,53 (1H, s), 6,94 (1H, s), 3,61 (4H, t, J= 4,9 Гц), 3,00 (4H, t, J= 4,9 Гц), 1,54 (9H, s), 1,49 (9H, s).

Стадия R4: Технология соответствовала описанному в [Maligres, P. E. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 8193-8195]. Продукт очищали с помощью preparative ВЭЖХ (0,1% TFA MeOH/ H₂O), получая 60 мг (выход 42%).

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,42 (1H, s), 6,45 (1H, s), 3,63-3,53 (4H, m), 3,05 (4H, t, J=5,0 Гц), 1,48 (9H, s).

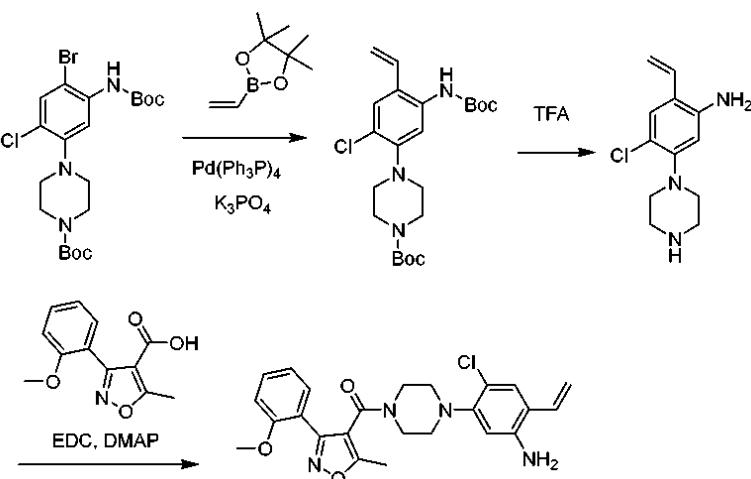
Стадия R5: Раствор трет-бутил 4-(5-амино-4-хлор-2-цианофенил)пиперазин-1-карбоксилата (144 мг, 0,428 ммоль) и TFA (2 мл, 26,0 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Растворитель выпаривали в вакууме, получая требуемый продукт.

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,47 (1H, s), 6,53 (1H, s), 3,42-3,37 (4H, m), 3,37-3,32 (4H, m).

Стадия R6: К смеси 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (25,09 мг, 0,108 ммоль), 4-амино-5-хлор-2-(пиперазин-1-ил)бензонитрила, 2 TFA (50 мг, 0,108 ммоль) и HATU (49,1 мг, 0,129 ммоль) в NMP (1,5 мл) добавляли DIEA (0,045 мл, 0,258 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Сырой продукт очищали с помощью preparative ВЭЖХ (0,1% TFA MeOH/ H₂O), получая 20 мг (выход 41%) целевого соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,58 (1H, dd, J=7,5, 1,5 Гц), 7,46 (1H, td, J=7,9, 1,8 Гц), 7,41 (1H, s), 7,07 (1H, t, J=7,5 Гц), 6,98 (1H, d, J=8,3 Гц), 6,09 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,23 (2H, br. s.), 3,01 (2H, br. s.), 2,57 (3H, s), 2,50 (2H, br. s.).

Препарат S. (4-(5-амино-2-хлор-4-винилфенил)пiperазин-1-ил)(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанон



Стадия S1: трет-бутил 4-(4-бром-5-(трет-бутоксикарбониламино)-2-хлорфенил)пiperазин-1-карбоксиат (162 мг, 0,330 ммоль, полученный на стадии N1 для Preparation N) растворяли в DMF (4 мл) в 100-мл колбе с круглым дном с последующим добавлением 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (50,8 мг, 0,330 ммоль) и трикалия фосфата (0,495 мл, 0,990 ммоль). Раствор барботировали азотом в течение 10 мин. Добавляли $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (19,07 мг, 0,017 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн.темпер. с последующим добавлением 30 мл воды. Продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия, который удаляли с помощью фильтрации.

Продукт очищали посредством фланш-хроматографии (силикагель, 5% EtOAc/ DCM, Rf 0,67), получая 75 мг (выход 52%). ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,63 (1H, s), 7,37 (1H, s), 6,68 (1H, dd, $J_1 = 17,3$ Гц, $J_2 = 11,0$ Гц), 6,42 (1H, s), 5,60 (1H, d, $J = 17,3$ Гц), 5,39 (1H, d, $J = 11,0$ Гц), 3,60 (4H, t, $J = 5,0$ Гц), 3,03 (4H, t, $J = 5,0$ Гц), 1,52 (9H, s), 1,49 (9H, s).

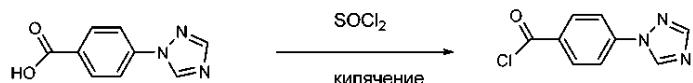
Стадия S2: трет-бутил 4-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-2-хлор-4-винилфенил)пiperазин-1-карбоксиат обрабатывали 1:1 смесью трифтормускусной кислоты и DCM при комнатной температуре в течение одного часа, получая незащищенный продукт.

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,61 (1H, s), 6,94 (1H, s), 6,80 (1H, dd, $J_1 = 17,3$ Гц, $J_2 = 11,0$ Гц), 5,76 (1H, d, $J = 17,1$ Гц), 5,42 (1H, d, $J = 11,0$ Гц), 3,41 (4H, t, $J = 5,0$ Гц), 3,31 (4H, m).

Стадия S3: К смеси 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (0,182 г, 0,779 ммоль), 4-хлор-5-(пiperазин-1-ил)-2-виниланилина, 2 TFA (0,279 г, 0,599 ммоль) и HATU (0,296 г, 0,779 ммоль) в 100-мл колбе с круглым дном добавляли NMP (5,5 мл) и триэтиламин (0,145 г, 1,438 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч. Добавляли к реакционной смеси воду (50 мл) и DCM (50 мл) и две фазы разделяли в разделительной воронке. Водную фазу экстрагировали DCM (2×40 мл). Растворитель выпаривали с помощью роторного испарителя. Продукт очищали с помощью preparative ВЭЖХ (ацетонитрил/вода -10 нМ ацетата аммония), получая 0,146 г (выход 54%) целевого соединения.

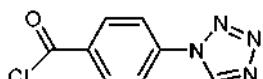
^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,58-7,48 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,18-7,06 (2H, m), 6,74 (1H, dd, $J_1 = 17,3$ Гц, $J_2 = 11,0$ Гц), 6,28 (1H, s), 5,50 (1H, d, $J = 17,3$ Гц), 5,17 (1H, d, $J = 11,0$ Гц), 3,81 (3H, s), 3,74 (2H, s), 3,24 (2H, s), 2,89 (2H, s), 2,53 (3H, s), 2,35 (2H, s).

Препарат T. 4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бензоил хлорид



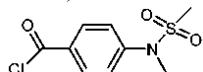
4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бензойную кислоту (100 мг, 0,529 ммоль) в сернистом дихлориде (2 мл) кипятили при 110°C в течение 2 ч. После того, как избыток SOCl_2 удаляли, остаток высушивали в вакууме, получая 4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бензоилхлорид (110 мг, 0,529 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества, которое используется в последующих реакциях без дополнительной очистки.

Препарат U. 4-(1Н-тетразол-1-ил)бензоилхлорид



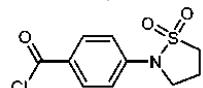
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом T.

Препарат V. 4-(N-метилметилсульфонамидо)бензоилхлорид



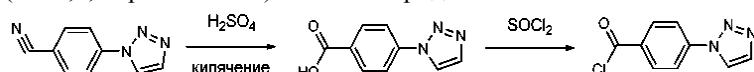
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом Т.

Препарат W. 4-(1,1-диоксидизотиазолидин-2-ил)бензоилхлорид



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом Т.

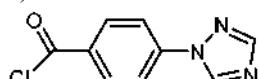
Препарат X. 4-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензоилхлорид



Стадия X1: 4-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензоилнитрил (200 мг, 1,175 ммоль, полученный в соответствии с описанным в WO 2006/067462 PCT/GB 2005/005007 стр. 57) в серной кислоте (3 мл, 0,00 мкмоль) (50%, 3 мл) кипятили при 120°C в течение 4 ч. Охлаждали, разбавляли водой и корректировали pH до 4 с помощью NaOH и Na₂CO₃, затем экстрагировали этил ацетатом. После удаления растворителя получали белое твердое вещество 4-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензойную кислоту (180 мг, 0,952 ммоль, выход 81%). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ 8,80 (1H,s), 8,13 (2H, d, J=8,55 Гц), 8,01 (2H, d, J=8,55 Гц), 7,98 (H, s).

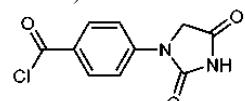
Стадия X2: Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом Т.

Препарат Y. 4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бензойная кислота



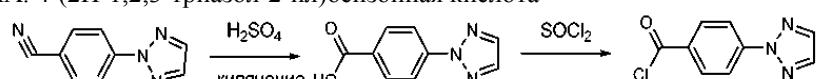
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом Т.

Препарат Z. 4-(2,4-диоксимидазилидин-1-ил)бензойная кислота



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом Т.

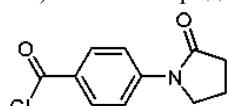
Препарат AA. 4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойная кислота



Стадия AA1: 4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензонитрил (170 мг, 0,999 ммоль, полученный в соответствии с описанным в WO 2006/067462 PCT/GB 2005/005007 стр. 57) в серной кислоте (1 г, 5,10 ммоль) (50%, 5 мл) кипятили при 120°C на масляной бане в течение 4 ч. Охлаждали и вливали смесь в воду, корректировали pH до 3-4 посредством NaOH и Na₂CO₃. Образовывался белый осадок. Экстрагировали этилацетатом и осушали, получая целевое соединение (170 мг, 0,899 ммоль, выход 90%). ¹H-ЯМР (CD₃OD-d₄, 500 МГц): δ 8,18 (4H,d, J=1,22Гц), 7,89 (2H,s).

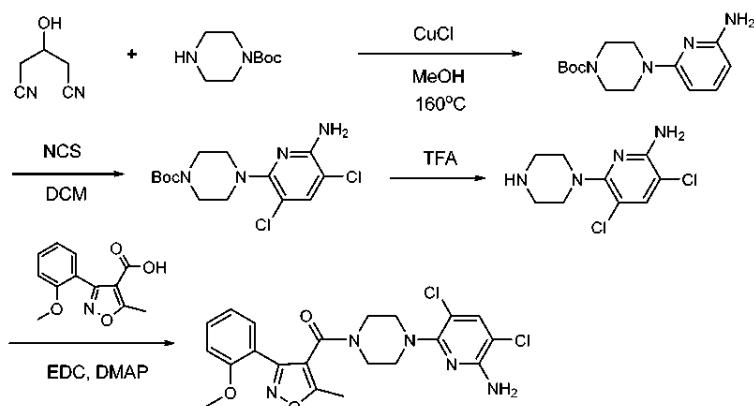
Стадия AA2: Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом Т.

Препарат AB. 4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензоилхлорид



К суспензии 4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты (19,94 мг, 0,097 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалил хлорид (2M раствор в DCM, 0,058 мл, 0,117 ммоль) и 2 капли DMF. Полученную смесь перемешивали при комн.temp. в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток (белое твердое вещество) использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки.

Препарат AC: 4-(6-амино-3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанон



Стадия AC1: Смесь 3-гидроксипентандинитрила (2555 мг, 23,20 ммоль), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (4322 мг, 23,20 ммоль) и хлорида меди(I) (150 мг, 1,515 ммоль) в MeOH (9,5 мл) нагревали при 160°C в герметичном сосуде в течение 1 часа. Разбавляли MeOH и фильтровали через целин CuCl. Фильтрацию усиливали и остаток очищали с помощью силикагелевой колонки с DCM, затем 3% EtOAc/DCM, получая белое твердое вещество, трет-бутил 1-(2-аминопиридин-5-ил)пиперазин-4-илкарбоксилат (2,5 г, 5,59 ммоль, выход 24,07%). Использовали фланш-хроматографию с 10% EtOAc/DCM, получая трет-бутил 4-(6-аминопиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат в виде масла (1,8 г, 6,47 ммоль, выход 27,9%).

¹H-ЯМР (CD₃OD-d₄, 500 МГц): δ 7,67 (1H, t, J=8,55 Гц), 6,21 (1H, d, J=2,75 Гц), 6,19 (1H, d, J=2,75 Гц), 3,49 (4H, m), 3,31 (4H, m), 1,49 (9H, s).

Стадия AC2: Смесь трет-бутил 4-(6-аминопиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (320 мг, 1,150 ммоль) и NCS (307 мг, 2,299 ммоль) в четыреххлористом углероде (10 мл)/CH₂Cl₂ (5,00 мл) выдерживали при 40°C в течение 2 ч. Очистка на силикагелевой колонке с DCM, затем 2% EtOAc в DCM дала трет-бутил 4-(6-амино-3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (110 мг, 0,305 ммоль, выход 26,5%). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 7,39 (1H, s), 4,71 (2H, s), 3,53 (4H, m), 3,21 (4H, m), 1,47 (9H, s).

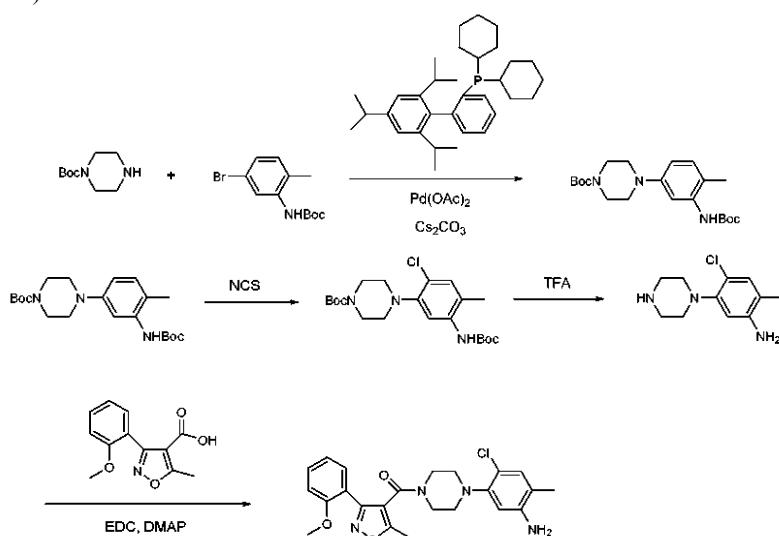
Стадия AC3: трет-бутил 4-(6-амино-3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (110 мг, 0,305 ммоль) обрабатывали 50% TFA/DCM в течение 1 ч, затем фильтровали и высушивали в вакууме, получая 3,5-дихлор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-амин (110 мг, 0,305 ммоль).

¹H-ЯМР (CD₃OD-d₄, 500 МГц): δ 7,51 (1H, s), 3,51 (4H, m), 3,31 (4H, m).

Стадия AC4: Смесь 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (71,0 мг, 0,305 ммоль, Препарат А), 3,5-дихлор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-амина (110 мг, 0,305 ммоль), EDC (76 мг, 0,396 ммоль) и DMAP (112 мг, 0,914 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при комн.temp. в течение 3 ч. ВЭЖХ очистка дала указанное в заголовке соединение (91 мг, 0,193 ммоль, белое твердое вещество, выход 63,3%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 7,58 (1H, d, J=7,53 Гц), 7,46 (1H, d, J=7,53 Гц), 7,43 (1H, s), 7,06 (1H, t, J=7,53 Гц), 6,99 (1H, d, J=8,28 Гц), 3,80 (3H, s), 3,78 (2H, m), 3,23 (4H, m), 2,72 (2H, s), 2,56 (3H, s).

Препарат AD: (4-(5-амино-2-хлор-4-метилфенил)пиперазин-1-ил)(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанон



Стадия AD1: Смесь трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (5,47 г, 29,4 ммоль), трет-бутил 5-бром-2-метилфенилкарбамата (2,8 г, 9,78 ммоль), дициклогексил (2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)fosfina

(0,233 г, 0,489 ммоль), диацетоксипалладия (0,066 г, 0,294 ммоль) и Реагента 5 (9,56 г, 29,4 ммоль) (CS_2CO_3) в толуоле (45 мл) нагревали при 100–110°C в течение 2 дней. После удаления растворителя остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. После удаления EtOAc остаток очищали с помощью колонки с DCM, затем $\text{EtOAc}/\text{DCM}(2\%)$, получая трет-бутил 4-(3-(трет-бутоксикарбониламин)-4-метилфенил)пiperазин-1-карбоксилат (2,5 г, 6,39 ммоль, выход 65,3%, белое твердое вещество).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 7,57 (1H, s), 7,00 (1H, d, $J=8,55$ Гц), 6,55 (1H, d, $J=8,24$ Гц), 6,31 (1H, s), 3,56 (4H, m), 3,09 (4H, m), 2,15 (3H, s), 1,52 (9H, s), 1,48 (9H, s).

Стадия AD2: Смесь трет-бутил 4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилфенил)пiperазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,255 ммоль) и NCS (37,5 мг, 0,281 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали в течение ночи. ВЭЖХ очистка дала трет-бутил 4-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-2-хлор-4-метилфенил)пiperазин-1-карбоксилат, TFA (100 мг, 0,185 ммоль, выход 72,5%).

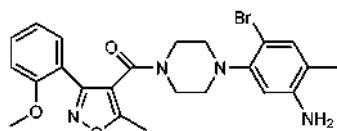
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 7,65 (1H, s), 7,13 (1H, s), 6,32 (1H, s), 3,59 (4H, m), 2,99 (4H, m), 2,16 (3H, s), 1,52 (9H, s), 1,48 (9H, s).

Стадия AD3: трет-бутил 4-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-2-хлор-4-метилфенил)пiperазин-1-карбоксилат, TFA (100 мг, 0,185 ммоль) обрабатывали 50% TFA/DCM в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток высушивали в вакууме.

Стадия AD4: Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом L, заменяя 4-хлор-2-нитро-5-(пiperазин-1-ил)анилин на продукт со Стадии AD3.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 8,25 (2H, s), 7,50 (1H, dd, $J=7,63$ Гц, 1,53 Гц), 7,41 (1H, td, $J=8,24$ Гц, 1,53 Гц), 7,13 (1H, s), 7,01 (1H, t, $J=7,63$ Гц), 6,94 (1H, d, $J=8,55$ Гц), 6,66 (1H, s), 3,77 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,20 (2H, s), 2,85 (2H, s), 2,49 (3H, s), 2,37 (2H, s), 2,15 (3H, s).

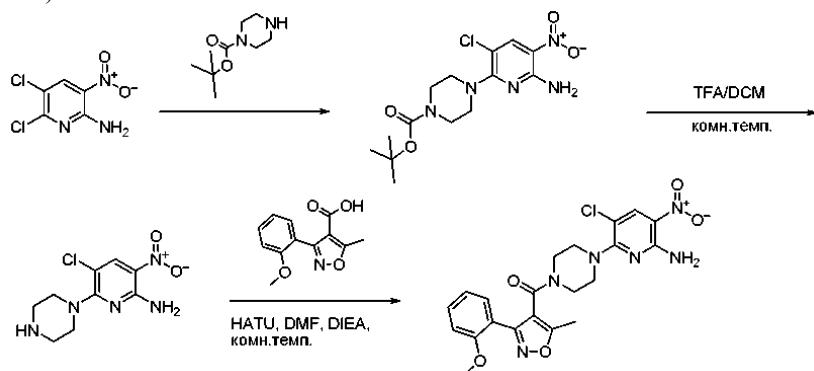
Препарат AE. (4-(5-амино-2-бром-4-метилфенил)пiperазин-1-ил)(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанон



Получали по аналогии с препаратом AD, заменяя NCS на NBS в стадии AD2.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 8,44 (2H, s), 7,47 (1H, dd, $J=7,63$ Гц, 1,53 Гц), 7,40 (1H, td, $J=8,24$ Гц, 1,53 Гц), 7,35 (1H, s), 6,98 (1H, t, $J=7,63$ Гц), 6,94 (1H, d, $J=8,55$ Гц), 6,76 (1H, s), 3,74 (2H, s), 3,72 (3H, s), 3,20 (2H, s), 2,83 (2H, s), 2,46 (3H, s), 2,36 (2H, s), 2,16 (3H, s).

Препарат AF. (4-(6-амино-3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)пiperазин-1-ил)(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанон



Стадия AF1: К смеси 5,6-дихлор-3-нитропиридин-2-амина (40 мг, 0,192 ммоль, полученного в соответствии с описанным в: [Micheli F.; Cugola A.; Donati D.; Missio A.; Pecunioso A.; Reggiani A.; Tarzia G. Bioorg. Med. Chem., 1997, 5(12), 2129]) и трет-бутил пiperазин-1-карбоксилата (43,0 мг, 0,231 ммоль) добавляли CH_2Cl_2 (5 мл), затем DIEA (0,050 мл, 0,288 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и продукт напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

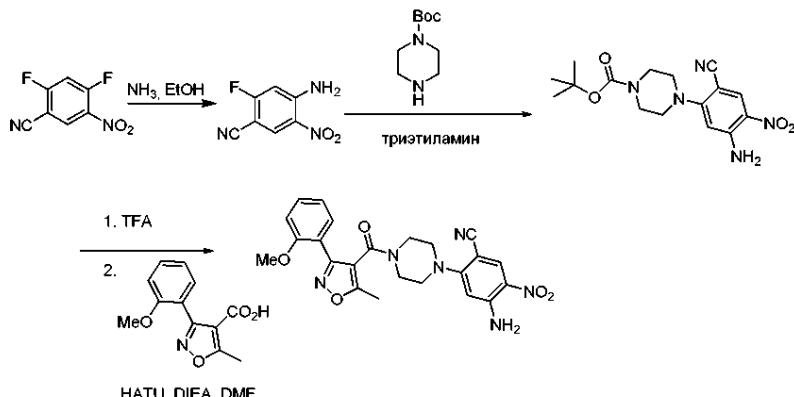
^1H -ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 8,30 (1H, s), 3,64–3,71 (4H, m), 3,57 (4H, br, s.), 1,50 (9H, s).

Стадия AF2: т-бутил 4-(6-амино-3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)пiperазин-1-карбоксилат (0,192 ммоль) обрабатывали 50% TFA в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение $\frac{1}{2}$ ч. Растворитель выпаривали и остаток высушивали в вакуумном насосе, получая 5-хлор-3-нитро-6-(пiperазин-1-ил)пиридин-2-амин, TFA соль. ЖХМС - Phenomenex Luna C18 3,0 × 50мм S от 10, 0 до 100% В при 2,0 минутном градиенте, 1-минутном времени выдержки, А = 10% ацетонитрила/90% воды/0,1% TFA, В = 90% ацетонитрила/10% воды/0,1% TFA Скорость потока: 4 мл/мин. Время удержания: 0,630 мин, m/e 258,02 ($M+1$)⁺.

Стадия AF3: К раствору 5-хлор-3-нитро-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-амина, TFA (0,192 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIEA (0,134 мл, 0,768 ммоль), 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту (44,8 мг, 0,192 ммоль) и HATU (73,0 мг, 0,192 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 69 мг (73,7% для 3 стадий) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,25 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J=7,5, 1,7 Гц), 7,52-7,39 (1H, m), 7,08-7,06 (1H, m), 6,97 (1H, d, J=7,9 Гц), 3,79 (3H, s), 3,72 (2H, br. s.), 3,55 (2H, br. s.), 3,16 (2H, br. s.), 2,98 (2H, br. s.), 2,55 (3H, s).

Препарат AG. 4-Амино-2-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-5-нитробензонитрил



Стадия AG1: К смеси 2,4-дифтор-5-нитробензонитрила (2 г, 10,86 ммоль, полученного в соответствии с описанным в: [Ohmori J.; Sakamoto S. et. al. J.Med.Chem., 1994, 37(4), 467-475]) в этаноле (1,25 мл) добавляли аммиак (6,25 мл, 10,86 ммоль) при комн.тепп. Смесь перемешивали в течение ночи. Фильтровали, собирая остаток, промывали H₂O (3×). Твердое вещество высушивали в вакууме в течение 24 ч, получая 1,9 г 4-амино-2-фтор-5-нитробензонитрила (1,8 г, 9,44 ммоль, выход 87%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (CD₃OD, 500 МГц): δ 8,55 (1H, s), 6,82 (1H, s). m/e (M+H): 182,1.

Стадия AG2: К раствору 4-амино-2-фтор-5-нитробензонитрила (132 мг, 0,730 ммоль) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (136 мг, 0,730 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли триэтиламин (0,102 мл, 0,730 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в микроволновом реакторе в течение 50 мин, охлаждали до комн.тепп., очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая трет-бутил 4-(5-амино-2-циано-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат (120 мг, 0,328 ммоль, выход 44,9%).

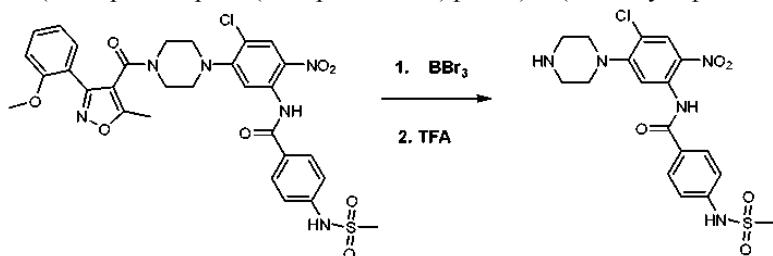
¹H-ЯМР (CD₃OD, 500 МГц): δ 8,42 (1H, s), 6,45 (1H, s), 3,65-3,61 (4H, m), 3,28-3,25 (4H, m), 1,51 (9H, s). m/e (M+H): 348,3.

Стадия AG3: 4-амино-5-нитро-2-(пиперазин-1-ил)бензонитрил получали аналогично стадии AF2 для препарата AF, заменяя t-бутил 4-(6-амино-3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат на t-бутил 4-(5-амино-2-циано-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат.

Стадия AG4: Указанное в заголовке соединение получали аналогично стадии AF3 для препарата AF, заменяя 5-хлор-3-нитро-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-амин на 4-амино-5-нитро-2-(пиперазин-1-ил)бензонитрил.

¹H-ЯМР (CD₃OD, 500 МГц): δ 8,38 (1H, s), 7,57-7,52 (2H, m), 7,17-7,11 (2H, m), 6,27 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,37 (4H, br. s), 3,25-3,19 (4H, m), 2,53 (3H, s). m/e (M+H): 463,1.

Препарат AH. N-(4-хлор-2-нитро-5-(пиперазин-1-ил)фенил)-4-(метилсульфонамидо)бензамид



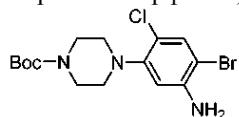
Стадия AH1: N-(4-хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(метилсульфонамидо)бензамид получали так, как описано в примере 50.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 11,56 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,99 (2H, d, J=8,8 Гц), 7,59 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Гц), 7,45-7,52 (1H, m), 7,36 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,19 (1H, s), 7,11 (1H, t, J=7,5 Гц), 7,02 (1H, d, J=8,3 Гц), 3,83 (5H, s), 3,34-3,15 (4H, m), 3,13 (3H, s), 2,59 (5H, s).

Стадия AH2: N-(4-хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(метилсульфонамидо)бензамид обрабатывали трибромидом бора, как описано в примере 117. Сырой продукт (140 мг) обрабатывали 0,8 М трифтормукусной кислотой в DCM (4,0 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме и продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% TFA MeOH/ H₂O), получая 53 мг (выход 55%) соединения, указанного в заголовке.

¹Н-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,57 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,98 (2 H, d, J=8,9 Гц), 7,41 (2 H, d, J=8,9 Гц), 3,48 - 3,53 (4 H, m), 3,42 - 3,48 (4 H, m), 3,08 (3 H, s).

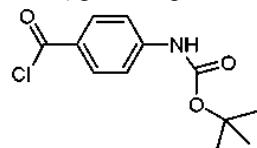
Препарат AI. трет-Бутил 4-(5-амино-4-бром-2-хлорфенил)пиперазин-1-карбоксилат



К раствору 2-бром-4-хлор-5-(пиперазин-1-ил)анилина, 3 TFA (128 мг, 0,202 ммоль, полученного в соответствии с описанным в стадии N2 для препарата N) и DIEA (0,106 мл, 0,607 ммоль) в DCM (4,5 мл) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (0,047 мл, 0,202 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Растворитель выпаривали и продукт очищали с помощью фланш-хроматографии (10% эфира/ DCM, Rf 0,6), получая 55 мг (выход 70%).

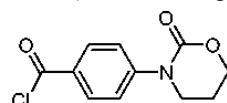
¹Н-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,40 (1H, s), 6,41 (1H, s), 4,05 (2H, br, s.), 3,54-3,63 (4H, m), 2,88-2,98 (4H, m), 1,49 (9H, s).

Препарат AJ. трет-Бутил 4-(хлоркарбонил)фенилкарбамат



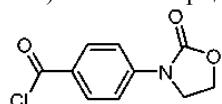
Указанное в заголовке соединение получали аналогично препарату AB.

Препарат AK. 4-(2-Оксо-1,3-оксазинан-3-ил)бензоилхлорид



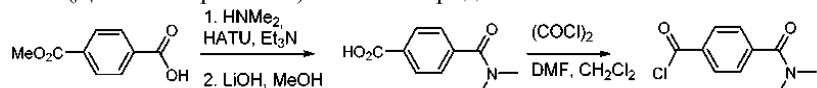
Указанное в заголовке соединение получали аналогично препарату AB.

Препарат AL. 4-(2-Оксооксазолидин-3-ил)бензоилхлорид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично препарату AB.

Препарат AM. 4-(Диметилкарбамоил)бензоилхлорид



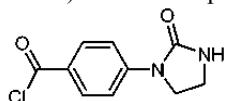
Стадия AM1: К раствору 4-(метоксикарбонил)бензойной кислоты (100 мг, 0,555 ммоль) в THF (5 мл) добавляли HATU (211 мг, 0,555 ммоль), диметиламин (0,278 мл, 0,555 ммоль) и триэтиламин (0,077 мл, 0,555 ммоль) при комн.temp. Смесь перемешивали при комн.temp. в течение 4 ч. Выпаривали для удаления растворителя. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл), промывали водой (3×), подсаливали. Высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали, получая метил 4-(диметилкарбамоил)бензоат (100 мг, 0,458 ммоль, выход 83%) в виде твердого вещества.

¹Н-ЯМР (CD₃OD, 500 МГц): δ 8,10 (1H, d, J=6,4Гц), 7,55 (1H, d, J=6,4Гц), 3,94 (3H, s), 3,13 (3H, s), 2,99 (3H, s). m/e (M+H): 208,1

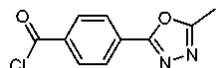
Стадия AM2: К раствору метил 4-(диметилкарбамоил)бензоата (100 мг, 0,483 ммоль, сырье из вышеописанного приготовления) в MeOH (4 мл) добавляли LiOH (1 мл, 3,00 ммоль). Смесь перемешивали при комн.temp. в течение 1,5 ч. Выпаривали для удаления растворителя. Остаток растворяли в воде (3 мл), нейтрализовали 6M HCl до pH=3, экстрагировали EtOAc (3×). Объединенный органический слой высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали, получая 4-(диметилкарбамоил)бензойную кислоту (64 мг, 0,315 ммоль, выход 65,2%) в виде твердого вещества, которое использовали в следующей реакции напрямую.

Стадия AM3: Указанное в заголовке соединение получали из продукта со стадии AM2 по аналогии с препаратом AB.

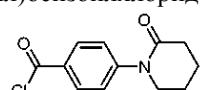
Препарат АН. 4-(2-Оксоимидазолидин-1-ил)бензоилхлорид



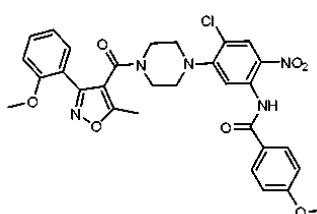
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом АВ.
Препарат АО. 4-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензоилхлорид



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом Т.
Препарат АР. 4-(2-Оксопиперидин-1-ил)бензоилхлорид



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом АВ.
Пример 1. N-(4-хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пiperазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-метоксибензамид

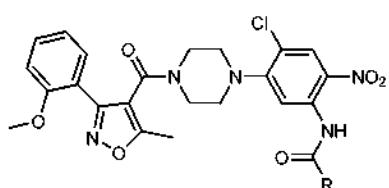


Смесь (4-(5-амино-2-хлор-4-нитрофенил)пiperазин-1-ил)(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанона (16 мг, 0,034 ммоль, препарат L), 4-метоксибензоил хлорида (12 мг, 0,068 ммоль), DMAP (6 мг, 0,034 ммоль) и ВЕМР (19 мг, 0,068 ммоль) в DCE (1 мл) нагревали при 80°C в течение 3 ч. Охлажденную до комн.темпер. смесь обрабатывали пиперидином (0,3 мл) в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. ВЭЖХ очисткой получили указанное в заголовке соединение (15,7 мг, 0,025 ммоль, выход 74,9%).

¹Н-ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 11,54 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,96 (2H, d, $J=8,85$ Гц), 7,59 (1H, d, $J=7,63$ Гц), 7,50 (1H, t, $J=8,53$ Гц), 7,13 (1H, t, $J=8,53$ Гц), 7,04 (3H, m), 3,91 (3H, s), 3,83 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,53 (2H, s), 3,27 (2H, s), 3,18 (2H, s), 2,59 (3H, s).

ВЭЖХ/МС (Способ I): (ES^+) m/z ($M+H$)⁺ = 606; R_t = 1,74 мин.

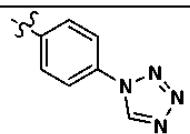
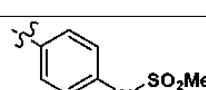
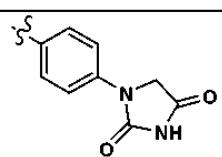
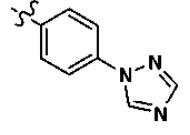
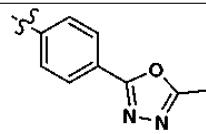
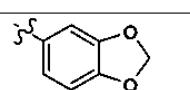
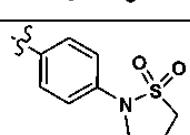
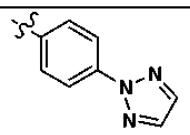
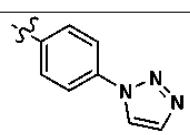
Примеры 2-40.



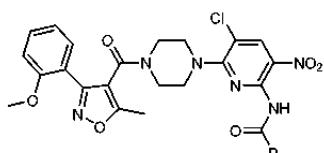
Примеры 2-40 проводили аналогично примеру 1, заменяя 4-метоксибензоил хлорид на подходящий препарат хлорангидрида.

Пример	R	Препарат хлорангидрида	MH ⁺	RT	ЖХ/МС способ
2	фенил	коммерческий	598 (MNa ⁺)	1,71	
3	4-хлорфенил	коммерческий	610	1,83	
4	тиофен-2-ил	коммерческий	604 (MNa ⁺)	1,66	
5	тиазол-2-ил	коммерческий	583	1,38	
6	циклофенил	коммерческий	568	1,48	
7	пирид-2-ил	коммерческий	577	1,42	
8	фур-2-ил	коммерческий	566	1,62	
9	цикlobутил	коммерческий	554	1,64	
10	5-хлортиофен-2-ил	коммерческий	638 (MNa ⁺)	1,83	
11	4-метилтиофенил	коммерческий	644 (MNa ⁺)	1,81	
12	циклогексил	коммерческий	540	1,52	
13	4-дифторметоксифенил	коммерческий	642	1,72	
14	4-(N,N-диметиламино)фенил	коммерческий	641,26 (MNa ⁺)	1,77	

15	4-этоксифенил	комерческий	620	1,81	I
16	тиофен-3-ил	комерческий	604 (MNa ⁺)	1,65	I
17	4-метилтиофен-2-ил	комерческий	596	1,77	I
18	5-метилизоксазол-2-ил	комерческий	603 (MNa ⁺)	1,63	I
19	тиазол-4-ил	комерческий	583	1,57	I
20	p-CO ₂ Me-фенил	комерческий	656 (MNa ⁺)	1,68	I
21	пиразин-2-ил	комерческий	578	1,51	I
22	4-цианофенил	комерческий	601	1,6	I
23	4-ацетамидофенил	комерческий	633	1,45	I
24	4-метилфенил	комерческий	612 (MNa ⁺)	1,78	I
25	4-этилфенил	комерческий	604	1,89	I
26	4-трифторметилфенил	комерческий	644	2,16	J
27	4-нитрофенил	комерческий	621	1,66	I
28	4-фторфенил	комерческий	594	1,7	I
29	5-бромпирид-2-ил	комерческий	657	2,21	J
30	4-(N,N-диэтиламино)фенил	комерческий	669 (MNa ⁺)	1,77	I
31	5-трифторметилпирид-2-ил	комерческий	646	2,19	M

32	3-фтор-4-метоксифенил	комерческий	625	2,05	M
33	2,4-дифторфенил	комерческий	678	2,34	M
34		U	645	1,81	M
35		V	684	1,88	M
36		Z	675	1,73	M
37		T	644	1,81	M
38		AO	658	1,72	I
39		комерческий	620	2,09	J
40		W	695	1,91	M
41		AA	643	2,17	J
42		X	643	1,81	M

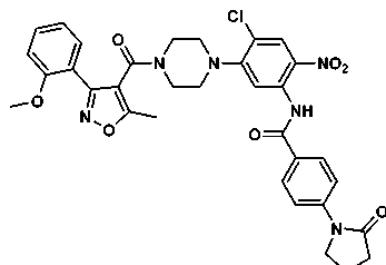
Примеры 43-46.



Примеры 43-46 проводились по аналогии с примером 1, заменяя препарат L на препарат AF и 4-метоксибензоилхлорид на подходящий препарат хлорангидрида.

Пример	R	Препарат хлорангидрида	MH+	RT	ЖХ/МС способ
43	4-метоксифенил	коммерческий	607	2,04	A
44	4-(N,N-диметиламино)фенил	коммерческий	620	2,11	A
45	пирид-2-ил	коммерческий	578	2,88	N
46	4-ацетамидофенил	коммерческий	634	1,79	C

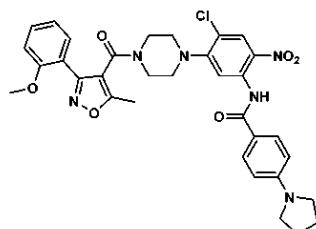
Пример 47. N-(4-хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензамид



К раствору (4-(5-амино-2-хлор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанона (препарат L, 27 мг, 0,046 ммоль) и 4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты (18,91 мг, 0,092 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) был добавлен трихлорфосфин (12,66 мг, 0,092 ммоль). Полученную смесь нагревали при 150°C в микроволновом реакторе в течение 50 мин. Охлаждали до комнатной температуры и гасили водой, выпаривали для удаления растворителя. Остаток растворяли в EtOAc, экстрагировали EtOAc (3×). Смешанный органический слой высушивали и выпаривали, очищали с помощью пре-ВЭЖХ для получения N-(4-хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензамида, TFA (7,8 мг, 9,58 мкмоль, выход 20,80 %).

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD), δ: 11,59 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,04 (d, J=9 Гц, 2H), 7,81-7,94 (m, 2H), 7,61 (dd, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (td, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,14 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,98 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,35-3,21 (m, 8H), 2,76 (t, J=8,2 Гц, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 2H). ВЭЖХ/МС (Способ F): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 659; R_t = 3,42 мин.

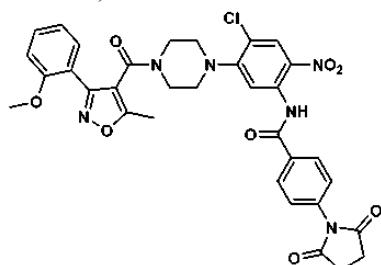
Пример 48. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(пирролидин-1-ил)бензамид



Пример 48 проводили аналогично примеру 47, заменяя 4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойную кислоту на 4-(пирролидин-1-ил)бензойную кислоту.

ВЭЖХ/МС (Способ D): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 645; R_t = 2,12 мин.

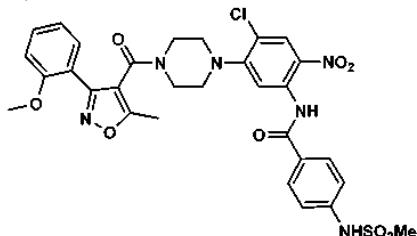
Пример 49. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)бензамид



Пример 49 проводили аналогично примеру 47, заменяя 4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойную кислоту на 4-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)бензойную кислоту.

ВЭЖХ/МС (Способ D): (ES^+) m/z ($M+H$)⁺ = 673; R_t = 1,71 мин.

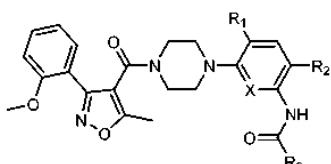
Пример 50. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(метилсульфонамидо)бензамид



Пример 50 проводили по аналогии с примером 47, заменяя 4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойную кислоту на 4-(метилсульфонамидо)бензойную кислоту.

ВЭЖХ/МС (Способ H): (ES^+) m/z ($M+H$)⁺ = 669; R_t = 1,87 мин.

Примеры 51-68.

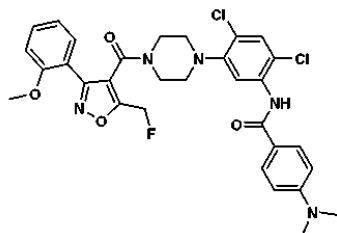


Примеры 51-68 осуществляли по аналогии с примером 1, заменяя препарат L на подходящий препарат амина и 4-метоксибензоилхлорид на подходящий препарат хлорангидрида.

Пример	X	R_1	R_2	R_3	Препарат амина	Препарат хлорангидрида	MH^+	RT	ЖХ/МС способ
51	N	Cl	Cl	тиазол-2-ил	AC	коммерческий	573	1,53	I
52	N	Cl	Cl	4-(N,N-диметиламино)фенил	AC	коммерческий	631 (MNa ⁺)	1,43	I
53	CH	Cl	CH ₃	4-(N,N-диметиламино)фенил	AD	коммерческий	588	1,85	M
54	CH	Br	CH ₃	4-(N,N-диметиламино)фенил	AE	коммерческий	632, 634	1,91	J
55	CH	Cl	Cl	4-(N,N-диметиламино)фенил	M	коммерческий	608	2,35	G
56	CH	Cl	Cl	тиазол-2-ил	M	коммерческий	572	2,80	B
57	CH	Cl	Cl	4-(ацетамидо)фенил	M	коммерческий	622	2,16	B
58	CH	Cl	Br	4-(N,N-диметиламино)фенил	N	коммерческий	652	2,04	H
59	CH	Cl	Br	фенил	N	коммерческий	609	1,50	K

60	CH	Cl	Br	4-метоксифенил	N	коммерческий	639	2,77	E
61	CH	Cl	Br	4-этоксифенил	N	коммерческий	653	2,86	E
62	CH	Cl	Br	тиазол-2-ил	N	коммерческий	616	3,66	L
63	CH	Cl	Br	фур-2-ил	N	коммерческий	599	3,42	L
64	CH	Cl	Br	4-ацетамидофенил	N	коммерческий	666	1,84	H
65	CH	Cl	CN	4-(N,N-диметиламино)фенил	P	коммерческий	599	1,85	H
66	CH	CN	Cl	4-метоксифенил	R	коммерческий	586	1,88	H
67	CH	Cl	CN	4-(2-оксолопролидин-1-ил)фенил	P	AB	639	1,71	H
68	CH	CN	NO ₂	4-(N,N-диметиламино)фенил	AG	коммерческий	610	1,92	L

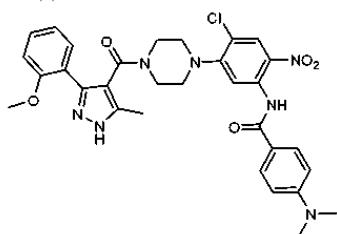
Пример 69. N-(2,4-Дихлор-5-(4-(5-(фторметил)-3-(2-метоксифенил)изоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-(диметиламино)бензамид



Пример 69 осуществляли по аналогии с примером 1, заменяя препарат L на препарат Q и 4-метоксибензоилхлорид на 4-(N,N-диметиламин)бензоилхлорид.

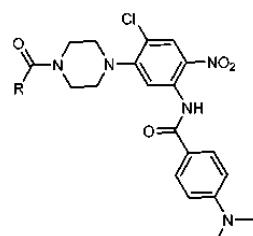
ВЭЖХ/МС (Способ H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 626; R_t = 2,02 мин.

Пример 70. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(диметиламино)бензамид

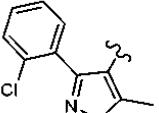
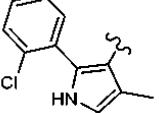
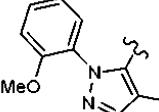
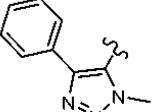
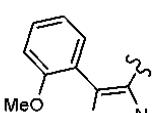
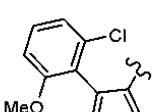


К раствору N-(4-хлор-2-нитро-5-(пиперазин-1-ил)фенил)-4-(диметиламино)бензамид, 2 TFA (препарат D, 35 мг, 0,055 ммоль) в DMF (2 мл) была добавлена 3-(2-метоксифенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (препарат O, 15,44 мг, 0,066 ммоль), НАТУ (25,3 мг, 0,066 ммоль), а затем DIEA (0,048 мл, 0,277 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Очищали с помощью preparative ВЭЖХ с получением 14мг (33%) указанного в заголовке соединения. ВЭЖХ/МС (Способ SZ6): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 618; R_t = 2,98 мин.

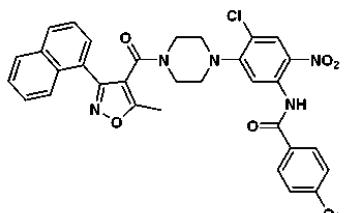
Примеры 71-76.



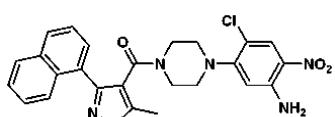
Примеры 71-76 проводили по аналогии с примером 70, заменяя препарат D на подходящий препарат гетероцикла.

Пример	R	Препарат гетероцикла	MH ⁺	RT	ЖХ/МС способ
71		E	622	3,07	E
72		F	621	3,18	E
73		G	618	2,11	D
74		КОММЕРЧЕСКИЙ	589	2,09	D
75		J	620	3,69	F
76		C	653	2,54	G

Пример 77. N-(4-Хлор-5-(4-(5-метил-3-(нафтalen-1-ил)изоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-метоксибензамид



Стадия 77А. (4-(5-Амино-2-хлор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)(5-метил-3-(нафтalen-1-ил)изоксазол-4-ил)метанон



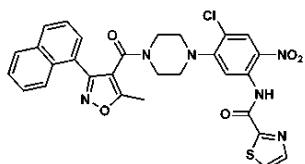
Смесь 3-(1-нафтил)-5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (394 мг, 1,558 ммоль), 4-хлор-2-нитро-5-(пиперазин-1-ил)анилина (400 мг, 1,558 ммоль, приготовленного в соответствии с описанным в [El-Abadelah, M. M.; Nazer, M. Z.; El-Abadla, N. S.; Awadallah, A. M. Asian Journal of Chemistry 1999, 11(4), 1463-1468]), EDC (448 мг, 2,337 ммоль) и DMAP (571 мг, 4,67 ммоль) в DCM (5 мл)/DMF (3 мл) перемешивали в течение ночи.

Стадия 77B.

Пример 77 осуществляли по аналогии с примером 1, заменяя препарат L на продукт со стадии 77A.

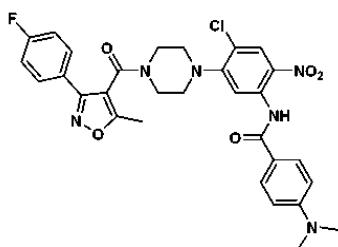
ВЭЖХ/МС (Способ J): (ES^+) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 626; R_t = 2,22 мин.

Пример 78. N-(4-хлор-5-(4-(5-метил-3-(нафтalen-1-ил)изоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)тиазол-2-карбоксамид

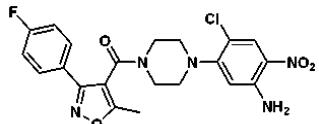


Пример 78 осуществляли по аналогии с примером 77, заменяя ρ -метоксилензоил хлорид в стадии 77B на тиазол-2-карбонил хлорид. ВЭЖХ/МС (Способ J): (ES^+) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 603; R_t = 2,16 мин.

Пример 79. N-(4-хлор-5-(4-(3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(диметиламино)бензамид



Стадия 79A. (4-(5-Амино-2-хлор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)(3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанон



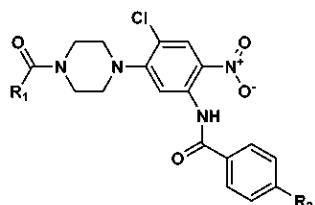
Стадия 79A выполнялась по аналогии со стадией 77A, заменяя 3-(1-нафтил)-5-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту на 3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту.

Стадия 79B.

Пример 79 осуществляли по аналогии с примером 1, заменяя препарат L на продукт со стадии 79A и ρ -метоксилензоил хлорид на 4-(N,N-диметиламино)бензоил хлорид.

ВЭЖХ/МС (Способ I): (ES^+) m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ = 629; R_t = 1,82 мин.

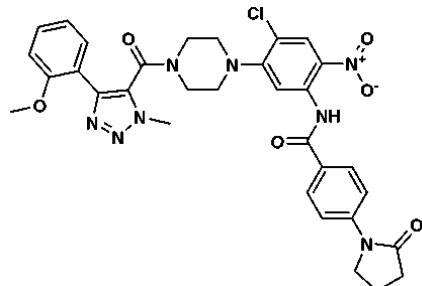
Примеры 80-83.



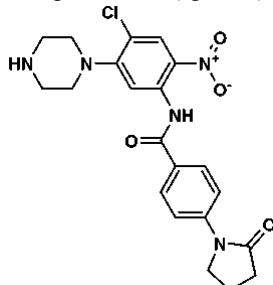
Примеры 80-83 осуществляли по аналогии с примером 79, заменяя 3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту на соответствующий препарат гетероцикла и 4-(N,N-диметиламино)бензоилхлорид на соответствующий имеющийся в продаже хлорангидрид.

Пример	R ₁	R ₂	Препарат гетероцикла	MH ⁺	RT	ЖХ/МС способ
80		N,N-диметиламино	I	606	2,07	D
81		N,N-диметиламино	H	618	1,79	J
82		метокси	D	605	3,27	F
83		ацетамидо	D	632	2,78	F

Пример 84. N-(4-Хлор-5-(4-(4-(2-метоксифенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензамид



Стадия 84А. N-(4-Хлор-2-нитро-5-(пиперазин-1-ил)фенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензамид



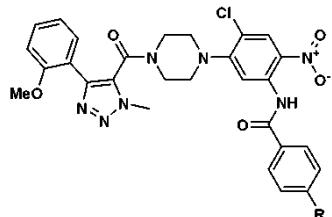
N-(4-хлор-2-нитро-5-(пиперазин-1-ил)фенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензамид был приготовлен по аналогии с препаратом О, заменяя 4-(N,N-диметиламино)бензоил хлорид на препарат АВ.

Стадия 84B.

Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с описанным в примере 70, заменяя препарат D на препарат J.

ВЭЖХ/МС (Способ F): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 660; R_t = 3,24 мин.

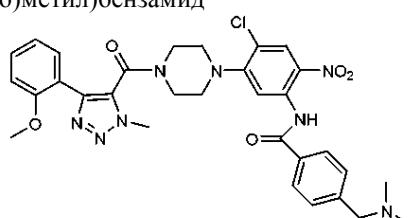
Примеры 85-99.



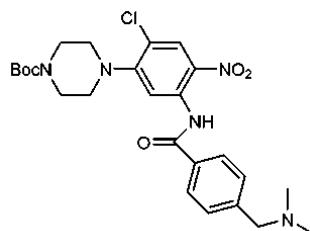
Примеры 85-99 выполняли по аналогии с примером 84, заменяя соответствующим препаратом хлорангидрида препарат АВ на стадии 84А.

Пример	R	Препарат хлорангидрида	MH ⁺	RT	ЖХ/МС способ
85	метокси	коммерческий	607	3,51	F
86	ацетамидо	коммерческий	648	2,99	F
87		V	683	1,79	M
88	N-метиламино	AJ	605	3,38	F
89		U	644	1,71	M
90		AK	675	1,76	D
91		T	643	1,87	J
92		W	695	1,82	J
93		AL	661	1,81	D
94		AA	643	1,96	M
95		X	643	1,83	J
96		AM	647	2,95	F
97		AN	660	2,98	F

Пример 98. N-(4-Хлор-5-(4-(4-(2-метоксифенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-((диметиаминометил)бензамид

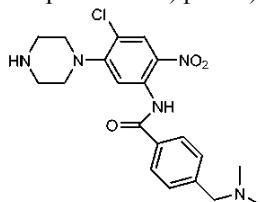


Стадия 98А. трет-бутил 4-(2-хлор-5-(4-((диметиламино)метил)бензамидо)-4-нитрофенил)пи-перазин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил 4-(5-амино-2-хлор-4-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,280 ммоль), 4-(хлорметил)бензоил хлорида (106 мг, 0,561 ммоль), ВЕМР (154 мг, 0,561 ммоль) и DMAP (34 мг, 0,28 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) подогревали в течение ночи при 80°C. Охлаждали, обрабатывали 0,5 мл диметиламином в воде (40%) в течение 2 ч. Очистка с помощью ВЭЖХ дала трет-бутил 4-(2-хлор-5-(4-((диметиламино)метил)бензамидо)-4-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилат (94 мг, 0,165 ммоль).

Стадия 98В. N-(4-Хлор-2-нитро-5-(пiperазин-1-ил)фенил)-4-((диметиламино)метил)бензамид



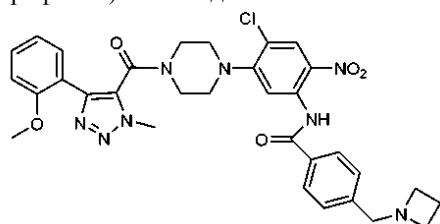
трет-Бутил 4-(2-хлор-5-(4-((диметиламино)метил)бензамидо)-4-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилат перемешивали в TFA/DCM (50%) в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли, остаток высушивали в вакууме в течение ночи.

Стадия 98С.

Смесь 4-(2-метоксифенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (44,7 мг, 0,192 ммоль), N-(4-хлор-2-нитро-5-(пiperазин-1-ил)фенил)-4-((диметиламино)метил)бензамида (85 мг, 0,160 ммоль), НАТУ (79 мг, 0,208 ммоль), и DMAP (78 мг, 0,639 ммоль) в NMP (2 мл) перемешивалась в течение 3 ч. ВЭЖХ очисткой, а затем очисткой на кварцевой колонке получали указанное в заголовке соединение (28 мг, 0,041 ммоль).

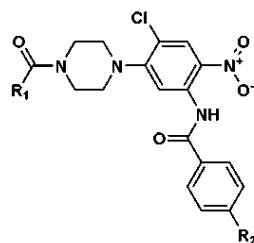
¹Н-ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 11,62 (1H,s), 8,57 (1H,s), 8,31 (1H,s), 8,06 (2H, d, $J=8,24$ Гц), 7,81 (1H, d, $J=7,24$ Гц), 7,69 (2H, d, $J=7,93$ Гц), 7,43 (1H, t, $J=8,24$ Гц), 7,13 (1H, t, $J=7,32$ Гц), 7,01 (1H, d, $J=7,24$ Гц), 4,28 (2H, s), 4,20 (2H, s), 3,94 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,25 (4H, s), 2,83 (6H, s), 2,68 (2H, m). ВЭЖХ/МС (Способ J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 633; R_f = 1,52 мин.

Пример 99. 4-(Азетидин-1-илметил)-N-(4-хлор-5-(4-(4-(2-метоксифенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбонил)пiperазин-1-ил)-2-нитрофенил)бензамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично описанному в примере 98, заменяя азетидином диметиламин в стадии 98А. ВЭЖХ/МС (Способ М): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 645; R_f = 1,36 мин.

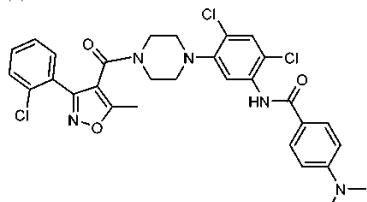
Примеры 100-106.



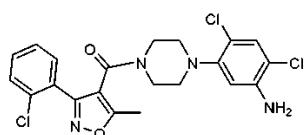
Примеры 100-106 проводили по аналогии с примером 84, заменяя на подходящий препарат хлорангирида препарат АВ и на подходящий препарат гетероцикла препарат J.

Пример	R ₁	R ₂	Препарат гетероцикла	Препарат хлорангидрида	MH+	RT	ЖХ/МС способ
100			D	AB	659	2,99	F
101			H	AB	659	2,59	F
102		метокси	H	коммерческий	605	2,73	F
103			E	AM	650	2,86	F
104			E	AP	676	3,01	F
105			E	AB	662	3,14	F
106			E	U	647	2,16	J

Пример 107. N-(2,4-Дихлор-5-(4-(3-(2-хлорфенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-(диметиламино)бензамид



Стадия 107А.



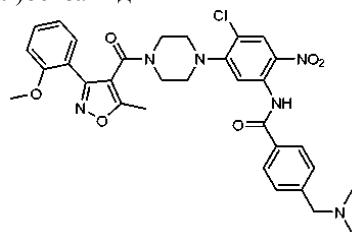
(4-(5-амино-2,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)(3-(2-хлорфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанон получали по аналогии с препаратом М, заменяя на 3-(2-хлорфенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту в стадии М5.

Стадия 107В.

Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с описанным в примере 1, заменяя на N,N-диметиламинобензоил хлорид ρ-метоксифенозил хлорид.

¹Н-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 7.89 (2H, d, J=9.0 Гц), 7.59-7.63 (1H, m), 7.46-7.58 (5H, m), 6.87 (2H, d, J=9.0 Гц), 3.74 (2H, br. s.), 3.40 (2H, br. s.), 3.09 (6H, s), 2.93 (2H, br. s.), 2.58 (3H, s), 2.43 (2H, br. s.). ВЭЖХ/МС (Способ H): (ES+) m/z (M+Na)⁺ = 612; R_t = 2,12 мин.

Пример 108. N-(4-хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-((диметиламино)метил)бензамид

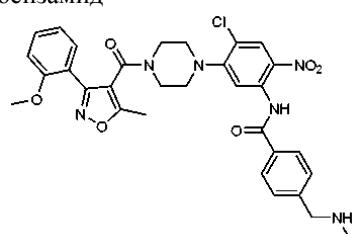


Смесь препарата L (20 мг, 0,042 ммоль), 4-(хлорметил)бензоил хлорида (16 мг, 0,084 ммоль), ВЕМР (23 мг, 0,084 ммоль) и DMAP (5,2 мг, 0,042 ммоль) в DCE (1 мл) нагревалась в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали диметиламином (0,3 мл, 50% в воде) и перемешивали в течение 3 ч. ВЭЖХ очистка давала указанное в заголовке соединение в виде его TFA соли (20,6 мг, 0,027 ммоль, выход 64,4%).

¹Н-ЯМР (CD_3OD , 500 МГц): δ 8,26 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,12 (2H, d, $J=8,24$ Гц), 7,74 (1H, d, $J=8,24$ Гц), 7,54 (2H, m), 7,16 (2H, m), 7,04 (3H, m), 4,45 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,31 (4H,s), 3,15 (2H, s), 2,91 (6H, s), 2,55 (3H, s).

ВЭЖХ/МС (Способ М): (ES+) m/z ($M+\text{H}$)⁺ = 634; R_t = 1,39 мин.

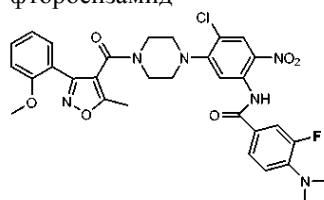
Пример 109. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-((метиламино)метил)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с описанным в примере 108, заменяя диметиламин на метиламин.

ВЭЖХ/МС (Способ М): (ES+) m/z ($M+\text{H}$)⁺ = 619; R_t = 1,33 мин.

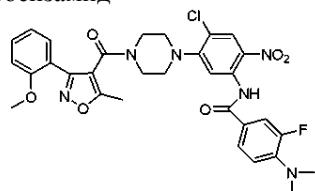
Пример 110. 4-(Азетидин-1-ил)-N-(4-хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-3-фторбензамид



Смесь препарата L (12 мг, 0,025 ммоль), 3,4-дифторбензоил хлорида (22,45 мг, 0,127 ммоль), ВЕМР (34,9 мг, 0,127 ммоль) и DMAP (3,11 мг, 0,025 ммоль) в DCE (1 мл) нагревали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и обрабатывали азетидином (72,6 мг, 1,271 ммоль) в течение ночи. ВЭЖХ очистка давала указанное в заголовке соединение в виде его TFA соли (4,5 мг, 5,78 мкмоль, выход 22,73%).

¹Н-ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 11,47 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,61 (3H, m), 7,50 (1H,t, $J=8,85$ Гц), 7,13 (1H, t, $J=7,32$ Гц), 7,03 (1H, d, $J=8,24$ Гц), 6,47 (1H, t, $J=8,85$), 4,17 (4H, t, $J=9,2$ Гц), 3,83 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,35 (2H,s), 3,27 (2H, s), 3,17 (2H, s), 2,59 (3H, s), 2,45 (2H, m). ВЭЖХ/МС (Способ J): (ES+) m/z ($M+\text{H}$)⁺ = 649; R_t = 2,26 мин.

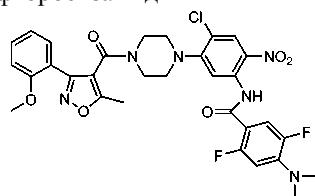
Пример 111. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(диметиламино)-3-фторбензамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично описанному в примере 110, заменяя азетидин на диметиламин.

ВЭЖХ/МС (Способ М): (ES+) m/z ($M+\text{H}$)⁺ = 637; R_t = 2,18 мин.

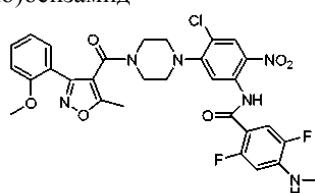
Пример 112. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(диметиламино)-2,5-дифторбензамид



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с описанным в примере 110, заменяя 3,4-дифторбензоил хлорид на 3,4,6-трифторбензоил хлорид и азетидин на диметиламин.

ВЭЖХ/МС (Способ J): (ES^+) m/z ($M+H$)⁺ = 655; R_t = 2,25 мин.

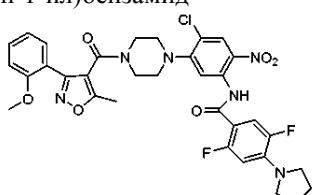
Пример 113. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-2,5-дифтор-4-(метиламино)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с описанным в примере 112, заменяя диметиламин на метиламин.

ВЭЖХ/МС (Способ J): (ES^+) m/z ($M+H$)⁺ = 641; R_t = 2,17 мин.

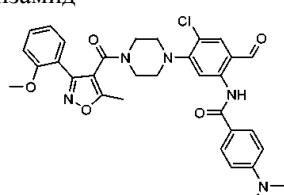
Пример 114. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-2,5-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)бензамид



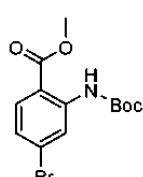
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с описанным в примере 112, заменяя диметиламин на пирролидин.

ВЭЖХ/МС (Способ J): (ES^+) m/z ($M+H$)⁺ = 681; R_t = 2,37 мин.

Пример 115. N-(4-хлор-2-формил-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-(диметиламино)бензамид



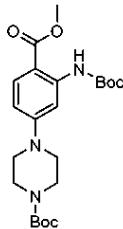
Стадия 115А.



К метил 2-амино-4-бромбензоату (1,26 г) присоединялась Вос-защитная группа, как описано в стадии М1 для препарата М, получая 0,86 г метил 4-бром-2-(терт-бутилоксикарбониламино)бензоат.

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 10,32 (1H, s), 8,72 (1H, d, J =2,0 Гц), 7,85 (1H, d, J =8,5 Гц), 7,14 (1H, dd, J 1=8,5 Гц, J 2 = 2,0 Гц), 3,92 (3H, s), 1,54 (9H, s).

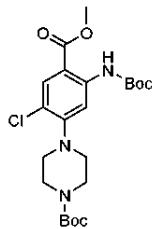
Стадия 115В.



Барботировали азотом смесь метил 4-бром-2-(трет-бутоксикарбониламино)бензоата (0,62 г, 1,878 ммоль), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (0,350 г, 1,878 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)fosфина (0,045 г, 0,094 ммоль) и карбоната цезия (1,835 г, 5,63 ммоль) в толуоле (4 мл) в течение 10 мин., затем добавляли диацетоксипалладий (0,013 г, 0,056 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и этил ацетат (30 мл/30 мл). Два слоя разделяли с помощью разделительной воронки. Водный слой еще раз подвергали экстракции 30 мл этил ацетатом. Продукт очищали с помощью фланш-хроматографии (1% EtOAc/DCM, Rf 0,44), получая 0,56 г (выход 69%) трет-бутил 4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата.

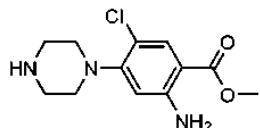
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10,48 (1H, s), 8,01 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,87 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,46 (1H, dd, J1 = 9,0 Гц, J2 = 2,5 Гц), 3,86 (3H, s), 3,57 (4H, t, J= 5,0 Гц), 3,36 (4H, t, J= 5,0 Гц), 1,53 (9H, s), 1,49 (9H, s).

Стадия 115С.



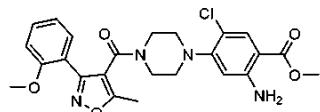
К раствору трет-бутил 4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (360 мг, 0,827 ммоль) в DCM (4 мл) при -78°C добавляли TFA (0,064 мл, 0,827 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 0°C, затем добавляли NCS (110 мг, 0,827 ммоль) и MeOH (2,000 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Продукт очищали с помощью фланш-хроматографии (2% EtOAc/DCM, Rf 0,50), получая 150 мг (выход 77%) трет-бутил 4-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-2-хлор-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10,31 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,98 (1H, s), 3,90 (3H, s), 3,61 (4H, t, J= 4,8 Гц), 3,14 (4H, t, J= 4,8 Гц), 1,53 (9H, s), 1,49 (9H, s).

Стадия 115D.



Раствор трет-бутил 4-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-2-хлор-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 0,277 ммоль) и TFA (0,4 мл, 5,19 ммоль) в DCM (0,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Растворитель выпаривали в вакууме, получая 89 мг метил 2-амино-5-хлор-4-(пиперазин-1-ил)бензоата. ВЭЖХ/МС показала МС (ESI+) (m/z) 270 ([M + H]⁺).

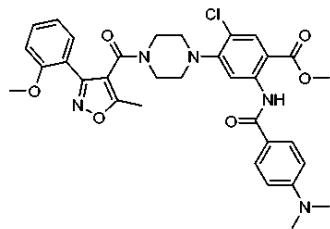
Стадия 115Е.



3-(2-Метоксифенил)-5-метилизоказол-4-карбоновая кислота и метил 2-амино-5-хлор-4-(пиперазин-1-ил)бензоат (TFA соль) соединяли при условиях, описанных в препарате M, получая метил 2-амино-5-хлор-4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоказол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)бензоат.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,82 (1H, s), 7,60-7,47 (2H, m), 7,13-6,97 (2H, m), 6,01 (1H, s), 3,85 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,25 (2H, s), 2,99 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,42 (2H, s).

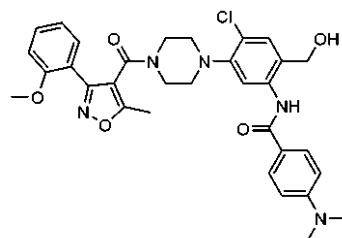
Стадия 115F.



Реакционную смесь метил 2-амино-5-хлор-4-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)бензоата (27,5 мг, 0,057 ммоль), 4-(диметиламино)бензоил хлорида (52,1 мг, 0,284 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амина (0,693 мг, 5,67 мкмоль) и 2-трет-бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-диазафосфорина (78 мг, 0,284 ммоль) в DCE (1,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Продукт очищался посредством preparativной ВЭЖХ (0,1% TFA MeOH/H₂O), получая 25 мг (выход 49%) метил 5-хлор-2-(4-(диметиламино)бензамидо)-4-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)бензоата.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 12,06 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,05-7,99 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J1=7,5 Гц, J2 = 1,5 Гц), 7,53-7,46 (1H, m), 7,15-6,99 (4H, m), 3,95 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,28 (2H, s), 3,15 (6H, s), 2,59 (3H, s).

Стадия 115G.



К раствору метил 5-хлор-2-(4-(диметиламино)бензамидо)-4-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)бензоата (108 мг, 0,171 ммоль) в MeOH (1 мл) и THF (3 мл) при комнатной температуре добавляли натрия боргидрид (32,3 мг, 0,854 ммоль). Полученная реакционная смесь перемешивалась при 40°C в течение 2 ч. Продукт очищали посредством preparativной ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O-10 нМ аммония ацетат), получая 90 мг (выход 81%) N-(4-хлор-2-(гидроксиметил)-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-(диметиламино)бензамид.

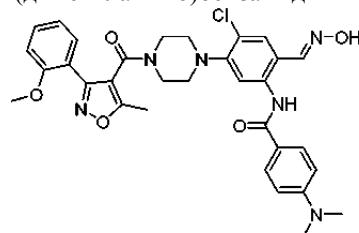
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,39 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,84 (2H, d, J= 8,8 Гц), 7,58 (1H, dd, J1 = 7,5 Гц, J2 = 1,8 Гц), 7,52-7,45 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,11-6,99 (2H, m), 6,74 (2H, d, J= 9,0 Гц), 4,71 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,77 (2H, s), 3,23 (2H, s), 2,97 (2H, s), 3,07 (6H, s), 2,57 (3H, s), 2,46 (2H, s).

Стадия 115H.

Раствор N-(4-хлор-2-(гидроксиметил)-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-(диметиламино)бензамида (60 мг, 0,099 ммоль) в DCM (1,2 мл) добавляли к пирдиния хлорхромату (PCC) (300 мг, 0,278 ммоль) в 8-мл пробирке. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 40 мин. PCC на щелочной окиси алюминия удаляли путем фильтрации. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/DCM, 20% градиент к 40%, R_f 0,66), получая 11,0 мг указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 12,00 (1H, s), 9,77 (1H, s), 8,58 (1H, s), 7,97 (2H, d, J= 9,0 Гц), 7,61-7,56 (2H, m), 7,52-7,45 (1H, m), 7,15-6,99 (2H, m), 6,77 (2H, d, J= 9,0 Гц), 3,83 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,26 (2H, s), 3,17 (2H, s), 3,09 (6H, s), 2,59 (3H, s). ВЭЖХ/МС (Способ H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 602; R_t = 2,07 мин.

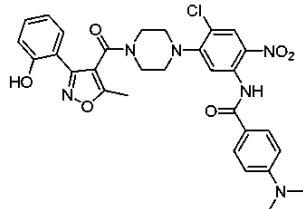
Пример 116. (E)-N-(4-хлор-2-((гидроксиимино)метил)-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-(диметиламино)бензамид



Реакционную смесь N-(4-хлор-2-формил-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-(диметиламино)бензамида (пример 115, 7,7 мг, 0,013 ммоль), гидроксиламин гидрохлорида (1,8 мг, 0,026 ммоль) и триэтиламина (3,6 мкл, 0,026 ммоль) в DMF (1,2 мл), MeOH (0,240 мл) и DCM (0,240 мл) перемешивали при комн.temp. в течение ночи. Продукт очищали с помощью preparativной ВЭЖХ (10 mM NH₄OAc AcCN/H₂O), получая 2,7 мг соединения, указанного в заголовке.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 11,46 (1H, br, s,), 8,48 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,87 (2H, d, J=9,0 Гц), 7,58 (1H, s), 7,55 - 7,44 (2H, m), 7,18 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,10 (1H, t, J=7,5 Гц), 6,81 (2H, d, J=9,0 Гц), 3,75 (3H, s), 3,03 (6H, s). ВЭЖХ/МС (Способ H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 617; R_t = 1,98 мин.

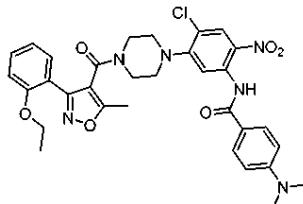
Пример 117. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-гидроксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пiperазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(диметиламино)бензамид



К N-(4-хлор-5-(4-(3-(2-гидроксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пiperазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(диметиламино)бензамиду (пример 14, 50 мг, 0,081 ммоль) в 7 мл DCM при -78°C добавляли 0,24 мл 1,0 М трибромида бора в DCM. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривали в вакууме, а продукт очищали посредством preparative ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, 10 mM NH₄OAc), получая 42 мг указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 11,52 (1H,s), 8,70 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,90 (2H, d, J = 9,0 Гц), 7,45-7,33 (2H, m), 7,15-7,07 (1H, m), 7,04-6,95 (1H, m), 6,88 (2H, d, J=8,8 Гц), 4,07-4,00 (2H, m), 3,38 (4H, s), 3,12 (6H, s), 2,99 (2H, s), 2,57 (3H, s). ВЭЖХ/МС (Способ G): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 605; R_t = 2,29 мин.

Пример 118. N-(4-хлор-5-(4-(3-(2-этоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пiperазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(диметиламино)бензамид



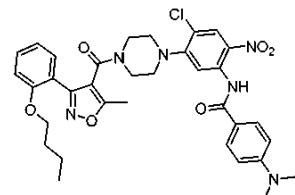
К раствору N-(4-хлор-5-(4-(3-(2-гидроксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пiperазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(диметиламино)бензамида (Пример 117, 17 мг, 0,028 ммоль), этанола (2,461 мкл, 0,042 ммоль) и три-н-бутил фосфина (10,40 мкл, 0,042 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C был добавлен DIAD (8,19 мкл, 0,042 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 мин. и при комн. темп, в течение ночи.

Растворитель выпаривали в вакууме. Продукт очищали посредством preparative ВЭЖХ (0.1% TFA, MeOH / H₂O), получая 6 мг указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 11,48 (1H,s), 8,61 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,90 (2H, d, J = 9,0 Гц), 7,58-7,43 (2H, m), 7,14-6,98 (2H, m), 6,78 (2H, d, J = 9,0 Гц), 3,79 (2H, s), 3,25-3,12 (4H, m), 3,10 (6H, s), 2,60 (3H, s), 2,47 (2H, s). ВЭЖХ/МС (Способ В): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 633; R_t = 2,94 мин.

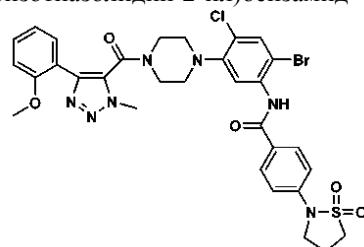
Пример 119

N-(5-(4-(3-(2-бутоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пiperазин-1-ил)-4-хлор-2-нитрофенил)-4-(диметиламино)бензамид

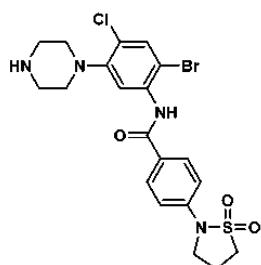


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 118, заменяя этанол на н-бутанол. ВЭЖХ/МС (Способ В): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 647; R_t = 3,14 мин.

Пример 120. N-(4-Хлор-5-(4-(4-(2-метоксифенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбонил)пiperазин-1-ил)-2-бромфенил)- 4-(1,1-диоксиизотиазолидин-2-ил)бензамид



Стадия 120А. N-(4-Хлор-2-бром-5-(пiperазин-1-ил)фенил)-4-(1,1-диоксиодизотиазолидин-2-ил)бензамид

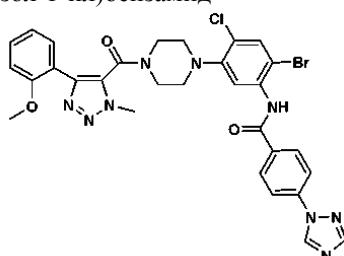


N-(4-хлор-2-бром-5-(пiperазин-1-ил)фенил)-4-(1,1-диоксиодизотиазолидин-2-ил)бензамид получали по аналогии с препаратом О, заменяя продукт со стадии О1 на препарат А1 и 4-(N,N-диметиламино)бензоил хлорид на препарат W.

Стадия 120В.

Соединение, указанное в заголовке, получали по аналогии с примером 70, заменяя препарат D на препарат J. ВЭЖХ/МС (Способ J): (ES+) m/z (M+Na)⁺=730; R_t=1,75 мин.

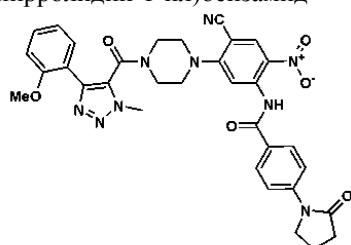
Пример 121. N-(2-Бром-4-хлор-5-(4-(4-(2-метоксифенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбонил)пи-перазин-1-ил)фенил)-4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бензамид



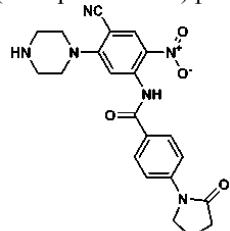
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с примером 120, заменяя препарат W в стадии 120А на препарат Y.

ВЭЖХ/МС (Способ J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 678; R_t = 1,77 мин.

Пример 122. N-(4-Циано-5-(4-(2-метоксифенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбонил)пи-перазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензамид



Стадия 122А. N-(4-Циано-2-нитро-5-(пiperазин-1-ил)фенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензамид

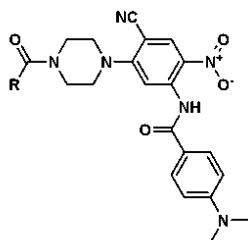


N-(4-Циано-2-нитро-5-(пiperазин-1-ил)фенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензамид получали по аналогии с препаратом О, заменяя продукт со стадии О1 на продукт со стадии AG2 для препарата AG и N,N-диметилбензоил хлорид на препарат AB.

Стадия 122В.

Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с примером 70, заменяя препарат D на препарат J. ВЭЖХ/МС (Способ F): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 651; R_t = 2,93 мин.

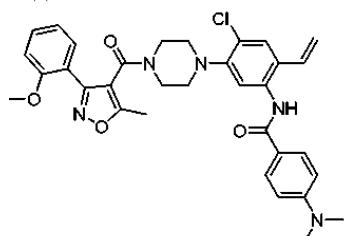
Примеры 123-124.



Примеры 123-124 проводили по аналогии с примером 122, заменяя препарат АВ на 4-*N,N*-диметиламино)бензоил хлорид и препарат J на подходящий препарат гетероцикла.

Пример	R	Препарат гетероцикла	MH+	RT	ЖХ/МС способ
123		D	609	3,12	F
124		H	609	2,68	F

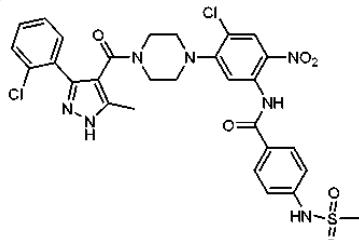
Пример 125. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-винилфенил)-4-(диметиламино)бензамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 1, заменяя препарат О на препарат S и 4-метоксибензоил хлорид на 4-(*N,N*-диметиламино)бензоил хлорид.

ВЭЖХ/МС (Способ H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 600; R_t = 1,88 мин.

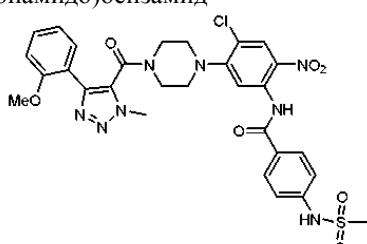
Пример 126. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-хлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(метилсульфонамидо)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с примером 70, заменяя препарат О на препарат АН и препарат D на препарат Е.

ВЭЖХ/МС (Способ H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 670; R_t = 1,76 мин.

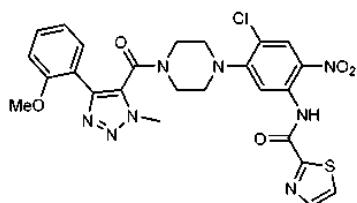
Пример 127. N-(4-Хлор-5-(4-(4-(2-метоксифенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(метилсульфонамидо)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с примером 126, заменяя препарат Е на препарат J.

ВЭЖХ/МС (Способ Н): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 669; R_t = 1,82 мин.

Пример 128. N-(4-Хлор-5-(4-(4-(2-метоксифенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с примером 84, заменяя препарат АВ в стадии 84А на тиазол-2-карбонил хлорид. ВЭЖХ/МС (Способ J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 583; R_t = 1,91 мин.

Материалы и Методы

Клетки и Вирусы

Клетки Мадин-Дарби почек собак (MDCK) и вирус гриппа A/WSN/33 были получены из ATCC. Вирус гриппа A/Solomon Islands/3/06 и вирус гриппа A/Brisbane/10/2007 были получены из CDC.

Соединения

Исследуемые соединения в 100× конечной исследуемой концентрации серийно разбавляли в DMSO в 3 этапа. Один мкл разбавленного соединения добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета.

Противовирусные исследования

Для противовирусных исследований клетки MDCK ресуспендировали в среде для анализа (MEM с пенициллином/стрептомицином плюс 0,125% БА (бычий альбумин) и 1 мкг/мл ТРСК-обработанного трипсина) при $4,5 \times 10^5$ клеток на мл. Вирус добавляли для конечного значения множественности инфекции (MOI) 0,001 бляшкообразующих единиц на клетку и 100 мкл добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета (1 мкл соединения/лунку). Для анализов цитотоксичности в планшет для анализа добавляли только клетки. Через 48 ч после инфицирования определялась вирусная репликация в присутствии ингибитора путем измерения активности вирусной нейраминидазы (NA) через активацию гашенной субстратной 2-(4-метилумбелиферил)- α -D-N-ацетилнейраминовой кислоты (MUNANA). 5× раствор субстрата добавляли для обеспечения конечной концентрации 100 мкМ MUNANA, 50 мМ MES, 2 мМ CaCl₂ и 0,25% NP-40. После 30-минутной инкубации при 37°C планшеты анализировали на флуориметрическом планшет-ридере при 360 нм возбуждения и 460 нм испускания. Цитотоксичность определяли путем окрашивания обработанных клеток кристаллическим фиолетовым. Клетки один раз промывали PBS, окрашивали в течение 20 мин 0,5% кристаллическим фиолетовым в 20% метаноле, промывали водой и сушили на воздухе. Добавляли 50 мкл метанола в каждую лунку для растворения кристаллического фиолетового и добавляли 50 мкл PBS перед определением оптической плотности при 540 нМ.

Ссылки

Chen J, Deng YM. 2009. **Influenza virus antigenic variation, host antibody production and new approach to control epidemic**. Virol J. Mar 13; 6:30.

Deyde VM, Sheu TG, Trujillo AA, Okomo-Adhiambo M, Garten R, Klimov AI, Gubareva LV. 2010. **Detection of molecular markers of drug resistance in 2009 pandemic influenza A (H1N1) viruses by pyrosequencing**. Antimicrob Agents Chemother. Mar; 54(3):1102-10.

Moscona A. 2009. **Global transmission of oseltamivir-resistant influenza**. N Engl J Med. Mar 5; 360(10):953-6.

Soepandi PZ, Burhan E, Mangunnegoro H, Nawas A, Aditama TY, Partakusuma L, Isbaniah F, Malik S, Benamore R, Baird JK, Taylor WR. 2010. **Clinical course of H5N1 avian influenza in patients at the Persahabatan Hospital, Jakarta, Indonesia, 2005-2008**. Chest 09-2644.

Zimmer SM, Burke DS. 2009. **Historical perspective--Emergence of influenza A (H1N1) viruses**. N Engl J Med. Jul 16; 361(3):279-85.

Таблица активности 1

Пример	A/H1N1/WSN Активность	A/H1N1/Solomon Islands Активность	A/H3N2/Brisbane Активность
1	+++	+++	++
5	+++	+++	++
9	+++	++	+
14	+++	+++	+++
24	+++	+++	+
35	+++	+++	++
37	+++	+++	++
38	++	++	+++
43	++	++	+++
47	+++	+++	++
52	++	++	+
54	++	++	+
55	+++	+++	++
56	++	+	+
65	+++	++	+
66	+	+	+
68	++	+++	+++
69	++	++	+
70	+++	++	+
72	+++	+++	++
73	++	+++	++
81	+++	+++	+
84	+++	+++	+++
92	+++	+++	++
93	+++	+++	++
102	+++	++	+
120	++	++	+
122	++	++	++
124	+++	+++	+++
125	++	++	+

Обозначения: + = EC₅₀ < 10 мкМ; ++ = EC₅₀ < 1 мкМ; +++ = EC₅₀ < 0,1 мкМ

Таблица активности 2

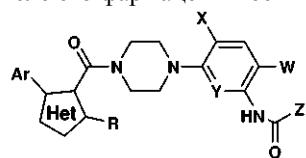
Пример	A/H5N1/Duck_MN	A/H5N1/Duck_PA	A/H5N1/Gull_PA
5	+++	+++	+++
8	++	+++	+++
11	++	+++	+++
13	++	++	+++
14	+++	++	+++
15	++	++	+++
77	++	++	+++
78	++	++	+++
93	++	++	+++

Обозначения: + = EC₅₀ < 10 мкМ; ++ = EC₅₀ < 1 мкМ; +++ = EC₅₀ < 0,1 мкМ

Вышеприведенное описание является лишь иллюстративным и не должно пониматься так или иначе как ограничивающее объем или основополагающие принципы изобретения. Действительно, различные модификации изобретения в дополнение к показанным и описанным здесь будут очевидными для специалистов в данной области из представленных примеров и описания. Такие модификации также должны рассматриваться как входящие в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I, в том числе его фармацевтически приемлемая соль



(I)

в котором Het представляет собой изоксазол-4-ил, пиразол-4-ил, пиразол-3-ил, 1,2,3-триазол-5-ил или имидазол-5-ил;

Ar представляет собой нафт-1-ил; фенил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из C₁-C₄ аллокси, -F, -Cl или гидроксила;

R представляет собой -CH₃ или -CH₂F;

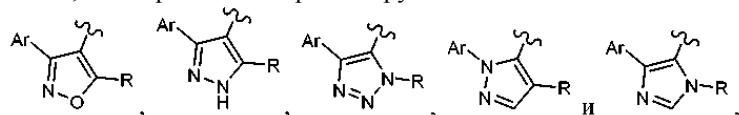
W представляет собой -NO₂, -Cl, -Br, -CHO, -CH₃, гидроксиметил, -CH=CH₂, гидроксииминометил или -CN;

X представляет собой -Cl, -Br или -CN;

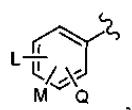
Y представляет собой -CH или -N и

Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из C₁-C₂ алкила, C₁-C₂ аллокси, дифторметокси, трифторметил, фтор, нитро, циано, ди(C₁-C₂)алкиламино, мезиламино, мезил(метил)амино, метиламино, метиламинометил, диметиламинометил, диметилкарбамоил, метоксикарбоксил, ацетиламино, тетразол-1-ил, 2,4-диоксоимидазолидин-1-ил, 2-оксоимидазолидин-1-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил, 1,2,3-триазол-2-ил, пирролидин-1-ил, 2-оксопирролидин-1-ил, 2,5-диоксопирролидин-1-ил, 2-оксопиперидин-1-ил, азетин-1-ил, 2-оксо-1,3-оксазан-3-ил, при этом, если в фенильном кольце присутствуют два или три заместителя, один или два из них являются галогенами; тиен-2-ил, возможно замещенный заместителем метил или хлор; пиридин-2-ил, возможно замещенный заместителем трифторметил или бром; фуран-2-ил, тиазол-2-ил, 5-метилизоксазол-3-ил, бензоидоксол-5-ил, пиразин-2-ил или C₃-C₄ циклоалкил.

2. Соединение по п.1, в котором Het выбран из группы



3. Соединение по п.1, в котором Ar представляет собой



в котором L представляет собой H, -F, -Cl, гидроксил или C₁-C₄ аллокси;

M представляет собой H, -F, -Cl, гидроксил или C₁-C₄ алcoxси;
Q представляет собой H, -F, -Cl, гидроксил или C₁-C₄ алcoxси.

4. Соединение по п.3, в котором Ar представляет собой фенил.

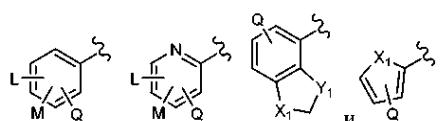
5. Соединение по п.4, в котором Ar представляет собой фенил, замещенный гидроксилом.

6. Соединение по п.1, в котором W представляет собой -NO₂, -Cl, -Br или -CN.

7. Соединение по п.1, в котором X представляет собой -Cl или -CN.

8. Соединение по п.1, в котором Y представляет собой -CH или -N и Ar представляет собой фенил, замещенный гидроксилом.

9. Соединение по п.1, в котором Z представляет собой замещенный арил или замещенный гетероарил, выбранный из группы



Где L представляет собой H, галоген, циано, гидроксил, амино, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алcoxси, C₁-C₆ алкиламино или амидо;

M представляет собой H, галоген, циано, гидроксил, амино, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алcoxси, C₁-C₆ алкиламино или амидо;

Q представляет собой H, галоген, циано, гидроксил, амино, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алcoxси, C₁-C₆ алкиламино или амидо;

X₁ представляет собой O, NH, N-C₁-C₆ алкил, N-арил, S или CH₂ и

Y₁ представляет собой O, NH, N-C₁-C₆ алкил, N-арил, S или CH₂.

10. Соединение по п.9, в котором Z представляет собой замещенный фенил.

11. Соединение по п.1, в котором R представляет собой -CH₃ или -CH₂F.

12. Соединение по п.6, в котором W представляет собой -NO₂, -Cl или -Br.

13. Соединение по п.7, в котором X представляет собой -Cl.

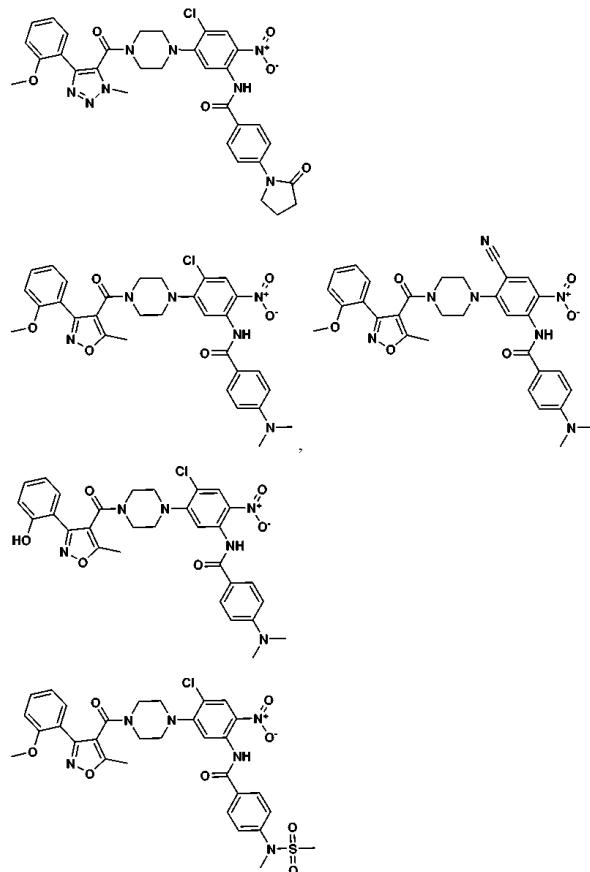
14. Соединение по п.8, в котором Y представляет собой -CH или -N.

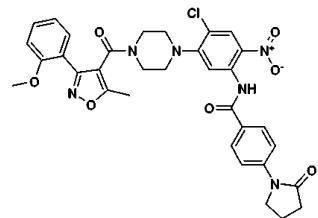
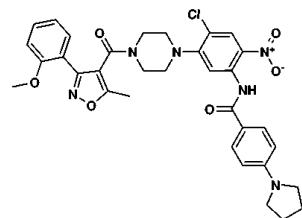
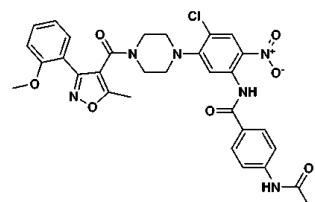
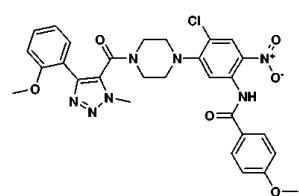
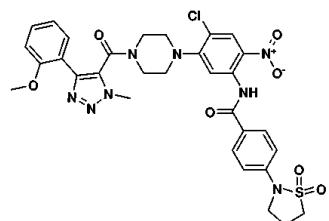
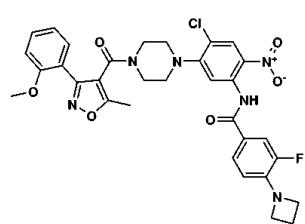
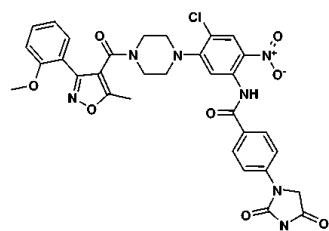
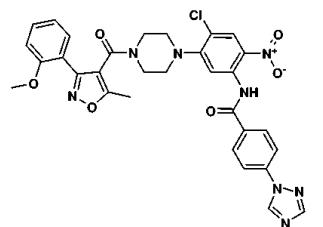
15. Соединение по п.11, в котором R представляет собой -CH₃.

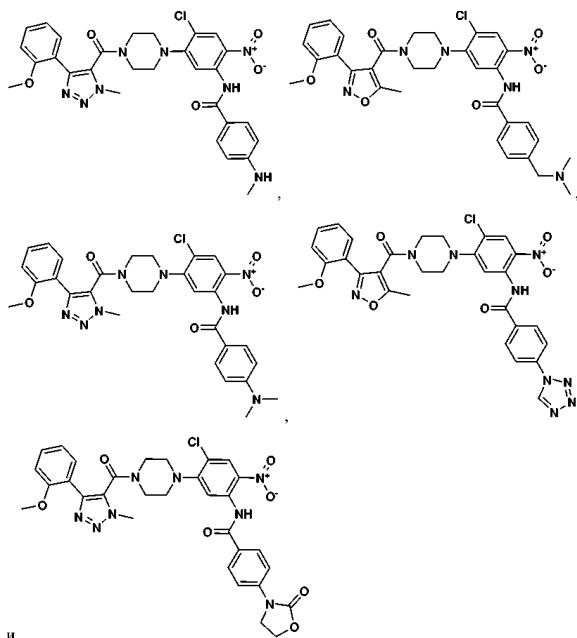
16. Соединение по п.12, в котором W представляет собой -NO₂ или -Br.

17. Соединение по п.14, в котором Y представляет собой -CH.

18. Соединение, выбранное из группы, состоящей из







19. Фармацевтическая композиция, содержащая противовирусное эффективное количество одного или более соединений формулы I по п.1 совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или растворителями.

20. Способ лечения млекопитающего, инфицированного вирусом гриппа, включающий введение противовирусного эффективного количества соединения формулы I по п.1 и одного или более фармацевтически приемлемых носителей, эксципиентов или растворителей.

