

(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

**(32)** 2010.09.08

**(33)** US

**(43)** 2013.07.30

**(86)** PCT/US2011/050504

**(87)** WO 2012/033736 2012.03.15

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US)**

**(72)** Изобретатель:

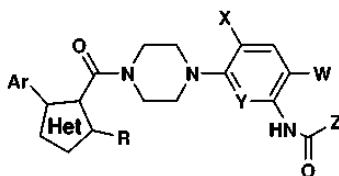
**Сианси Кристофер В., Герритц  
Самюэл, Ли Гуо, Пирс Бредли С.,  
Пендри Аннапурна, Ши Шухао, Чжай  
Вэйсюй, Чжу Шижун (US)**

**(74)** Представитель:

**Лыу Т.Н. (RU)**

**(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 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -F, -Cl или гидроксила; R представляет собой -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>F; W представляет собой -NO<sub>2</sub>, -Cl, -Br, -CHO, -CH<sub>3</sub>, гидроксиметил, -CH=CH<sub>2</sub>, гидроксиминиметил 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 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси, дифторметокси, трифторметил, фтор, нитро, циано, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкиламино, мезиламино, мезил(метил)амино, метиламино, метиламиниметил, диметиламиниметил, 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, бензодиоксол-5-ил, пиразин-2-ил, или C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>циклоалкил. 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 распространенными 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".

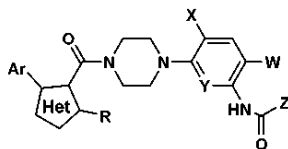
Как правило, вирус гриппа передается по воздуху при кашле или чихании, создавая содержащие вирус аэрозоли. Грипп может передаваться при непосредственном контакте с птичьим пометом или с выделениями из носа, либо через контакт с зараженными поверхностями. Переносимые по воздуху аэрозоли считаются основной 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 г. 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 (антигенный дрейф), также как и реассортация с другими вирусами гриппа от разных видов млекопитающих (антигенная изменчивость) представляют собой механизмы, вызывающие сезонные эпидемические колебания и пандемические вирусные 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 (Осельтамивир), стандарту медицинской помощи (Moscona, 2009). Ни один класс препаратов не проявляет эффективность против высокопатогенного H5N1 птичьего вируса (Soeprandi, 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 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, -F, -Cl или гидроксила;

R представляет собой -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>F;

W представляет собой -NO<sub>2</sub>, -Cl, -Br, -CHO, -CH<sub>3</sub>, гидроксиметил, CH=CH<sub>2</sub>, гидроксиминиметил 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 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкокси, дифторметокси, трифторметил, фтор, нитро, циано, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)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-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, бензодиоксол-5-ил, пиразин-2-ил, или  $C_3$ - $C_4$  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, эксципиентов 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, эксципиентов 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 " $C_{1-6}$  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, бром, 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  $\pi$ -электронную систему. Неограничивающими примерами арильных групп являются фенил, нафталинил и антраценил. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной. В случае замещения замещенная(ые) группа(ы) предпочтительно представляет(-ют) собой одну или более групп, выбранных из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалицикла, гидроксид, алкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероалициклокси, тиогидроксид, тиаарилокси, тиагетероарилокси, тиагетероалициклокси, циано, галоген, нитро, карбонил, О-карбамил, N-карбамил, С-амидо, N-амидо, С-карбоксит, О-карбоксит, сульфонила, сульфонила, сульфонила, 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-карбоксит, 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  $\pi$ -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, триазалил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, пирролил, пиранил, тетрагидропиранил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, пуринил, карбазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, пиразинил, диазинил, пиразин, триазинил, тетразинил и тетразолил. В случае замещения предпочтительно одна или более замещенная(ые) группа(ы) выбрана(ы) из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалицикла, гидроксид, алкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероалициклокси, тиаалкокси, тиагидроксид, тиаарилокси, тиагетероарилокси, тиагетероалициклокси, пиано, галоген, нитро, карбонила, О-карбонила, N-карбонила, С-амидо, N-амидо, С-карбоксит, О-карбоксит, сульфонила, сульфонила, сульфонила, 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  $\pi$ -электронную систему. Неограничивающими примерами гетероалицических групп являются азетидинил, пиперидил, пиперазинил, имидазолинил, тиазолидинил, 3-пирролидин-1-ил, морфолинил, тиоморфолинил и тетрагидропиранил. В случае замещения один или более замещенных групп предпочтительно выбраны из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалицикла, гидрокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероалициклокси, тиогидрокси, тиаалкокси, тиаарилокси, тиогетероарилокси, тиогетероалициклокси, циано, галогена, нитро, карбонила, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, С-тиоамидо, N-амидо, С-карбоксы, О-карбоксы, сульфонила, сульфонила, сульфонила, тригалометансульфонила, тригалометансульфонила, силила, гуанила, гуанидино, уреидо, фосфонила, амина 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 атома 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, алкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероалициклокси, тиогидрокси, тиаалкокси, тиаарилокси, тиогетероарилокси, тиогетероалициклокси, циано, гало, нитро, карбонила, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, С-тиоамидо, N-амидо, С-карбоксы, О-карбоксы, сульфонила, сульфонила, сульфонила, тригалометансульфонила, 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  $\pi$ -электронной системы. Неограничивающими примерами циклоалкильных групп являются циклопропан, циклобутан, циклопентан, 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, алкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероалициклокси, тиогидрокси, тиаалкокси, тиаарилокси, тиогетероарилокси, тиогетероалициклокси, циано, галогена, нитро, карбонила, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, С-тиоамидо, N-амидо, С-карбоксы, О-карбоксы, сульфонила, сульфонила, сульфонила, тригалометансульфонила, тригалометансульфонила, силила, гуанила, гуанидино, уреидо, фосфонила, амина 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 алкильной группе, как определено здесь, имеющей по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну углерод-углерод тройную связь.

"Гидрокси" группа относится к -ОН группе.

"Алкокси" группа относится как к -О-алкил, так и к -О-циклоалкил группе, как определено здесь.

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

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

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

"Тиогидрокси" группа относится к -SH группе.

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

"Тиаарилокси" 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 группы, 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-карбоксии" группа относится к  $-C(=O)O-R$  группам с R", как определено здесь.

"О-карбоксии" группа относится к  $R^x C(=O)O$ -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 H 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  $-S(=O)_2NR^xR^y$  с  $R^x$  и  $R^y$ , независимо представляющими собой H или  $(C_{1-6})$ алкил.

"N-сульфонамидо" группа относится к  $R^xS(=O)_2NR^y$ -группе с  $R^x$ , представляющим собой H или  $(C_{1-6})$ алкил.

"О-карбамил" группа относится к  $-OC(=O)NR^xR^y$  группе с  $R^x$  и  $R^y$ , независимо представляющими собой H 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 H или  $(C_{1-6})$ алкил.

"О-тиокарбамил" группа относится к  $-OC(=S)NR^xR^y$  группе с  $R^x$  и  $R^y$ , независимо представляющими собой H 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 H 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

"С-амидо" группа относится к  $-C(=O)NR^xR^y$  группе с  $R^x$  и  $R^y$ , независимо представляющими собой H или  $(C_{1-6})$ алкил.

"С-тиоамидо" группа относится к  $-C(=S)NR^xR^y$  группе с  $R^x$  и  $R^y$ , независимо представляющими собой H 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 H или  $(C_{1-6})$ алкил.

"Уреидо" группа относится к  $-NR^x C(=O)NR^yR^{y2}$  группе с  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^{y2}$ , независимо представляющими собой H или  $(C_{1-6})$ алкил.

"Гуанидино" группа относится к  $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$  группе с  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^{y2}$ , независимо представляющими собой H или  $(C_{1-6})$ алкил.

"Гуанил" группа относится к  $R^xR^yNC(=N)$ -группе с  $R^x$  и  $R^y$ , независимо представляющими собой H или  $(C_{1-6})$ алкил.

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

"Силил" группа относится к  $-Si(R^x)_3$  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  $-NR^xNR^yR^{y2}$  группе с  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^{y2}$ , независимо представляющими собой H или  $(C_{1-6})$ алкил.

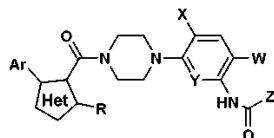
Любые две смежные R группы могут быть объединены с образованием дополнительного арила, циклоарила, гетероарила или гетероциклического конденсированного в кольцо, изначально несущего такие R группы.

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 таутомерных 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 общеизвестных 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, сульфоновая 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 диэтанолламин, триэтанолламин 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 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F или -CH=CH<sub>2</sub>;

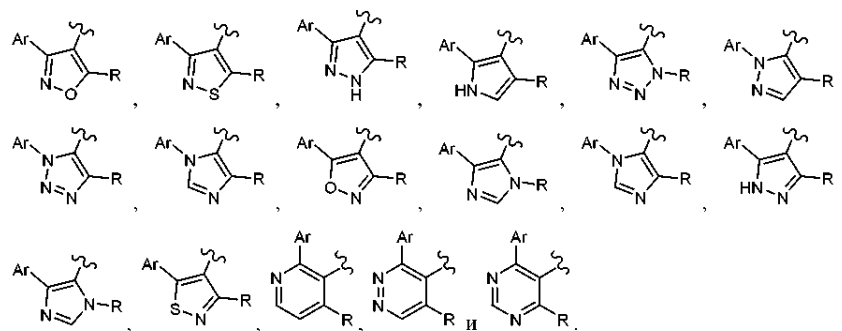
W представляет собой -NO<sub>2</sub>, -Cl, -Br, -CHO, -CH=CH<sub>2</sub> или -CN;

X представляет собой -Cl, -CH<sub>3</sub> или -CN;

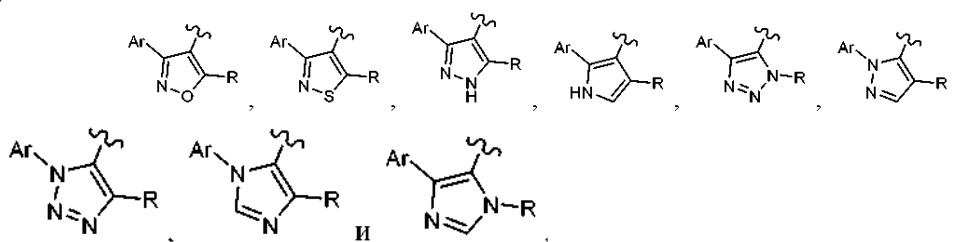
Y представляет собой -CH или -N; и

Z представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, OR<sup>1</sup> или NHR<sup>1</sup>, где R<sup>1</sup> выбран из группы H, арила, гетероарила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила.

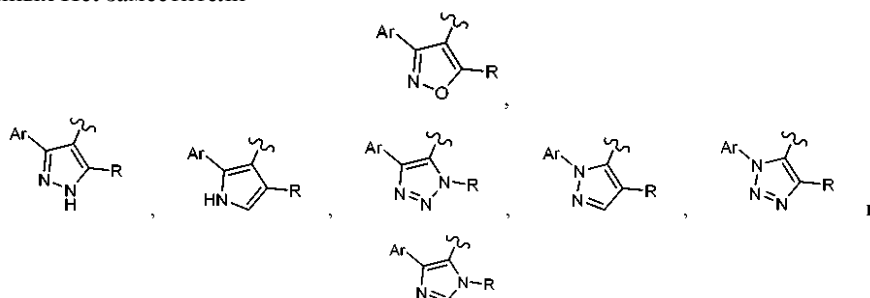
В предпочтительном варианте воплощения изобретения заместитель Het выбран из группы:



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:

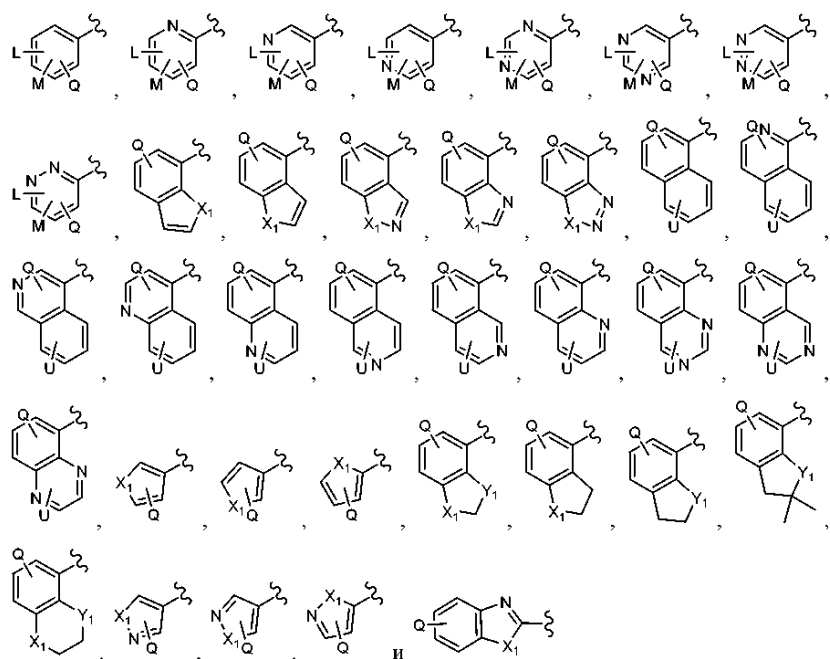


Из указанных Het заместители



особенно предпочтительны.

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



в которых

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

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

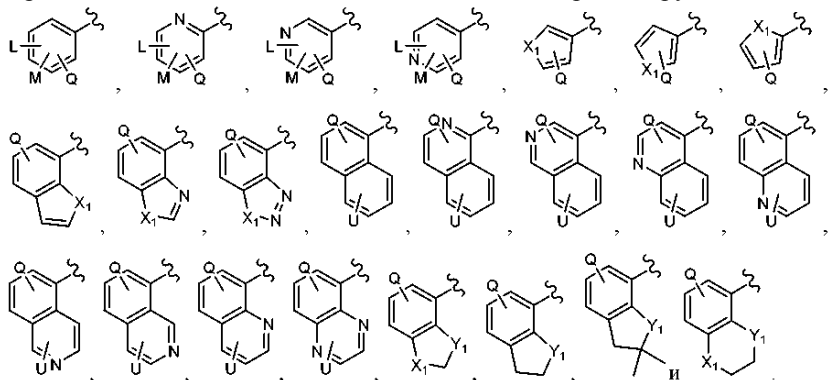
Q представляет собой H, галоген, циано, гидроксил, amino, алкил, алкокси, алкиламино или амидо;

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

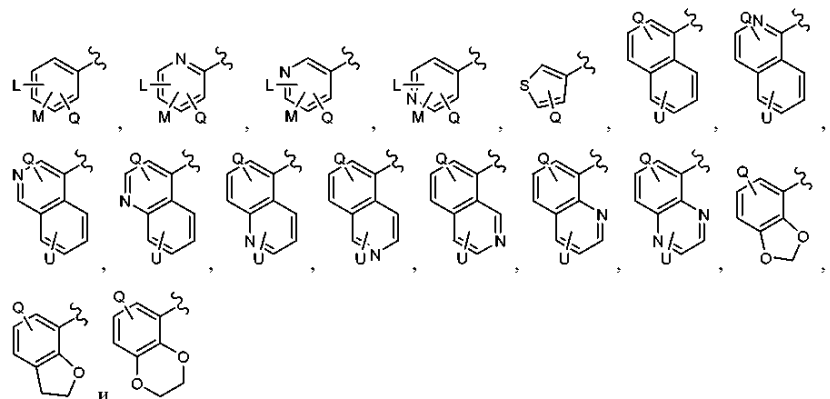
X<sub>1</sub> представляет собой O, NH, N-алкил, N-арил, S или CH<sub>2</sub> и

Y<sub>1</sub> представляет собой O, NH, N-алкил, N-арил, S или CH<sub>2</sub>.

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



Еще более предпочтительно, чтобы Ag был выбран из группы:



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

Как указано выше, заместитель R представляет собой -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F или -CH=CH<sub>2</sub>. Предпочтительно R представляет собой -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>F. Даже более предпочтительно, чтобы R представлял собой -CH<sub>3</sub>.

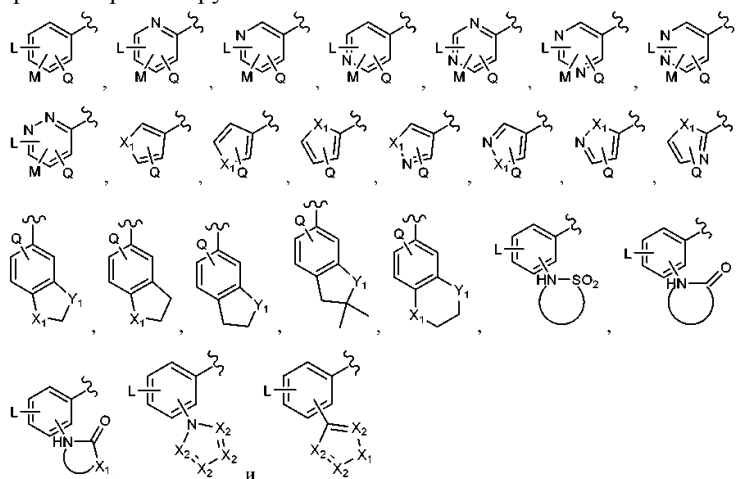
Заместитель W определяется как выбранный из группы  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$  и  $-\text{CN}$ . Более предпочтительно, чтобы W представлял собой  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$  или  $-\text{CN}$ .

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  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  циклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил,  $\text{OR}^1$  или  $\text{NHR}^1$ , где  $\text{R}^1$  выбран из группы H, арила, гетероарила,  $\text{C}_{1-6}$  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, amino, алкил, алкокси, алкиламино или амидо;

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

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

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

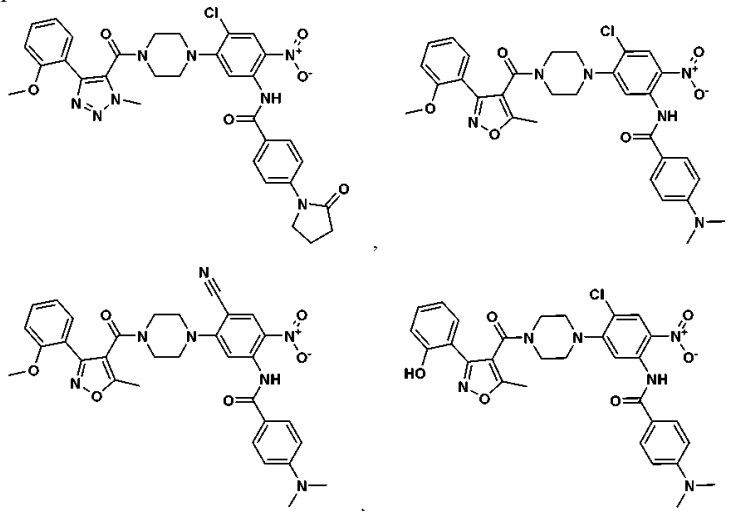
$\text{X}_1$  представляет собой O, NH, N-алкил, N-арил, S или  $\text{CH}_2$ ;

$\text{X}_2$  представляет собой N или CH

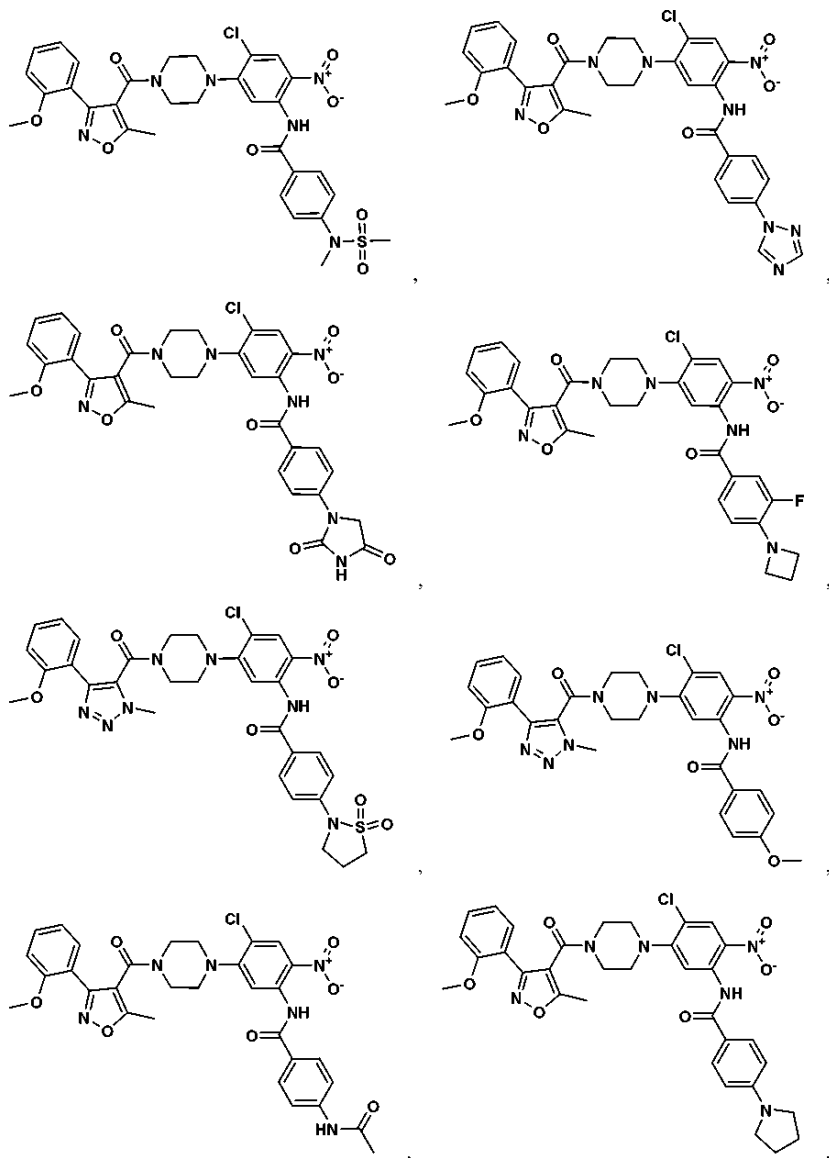
$\text{Y}_1$  представляет собой O, NH, N-алкил, N-арил, S или  $\text{CH}_2$ .

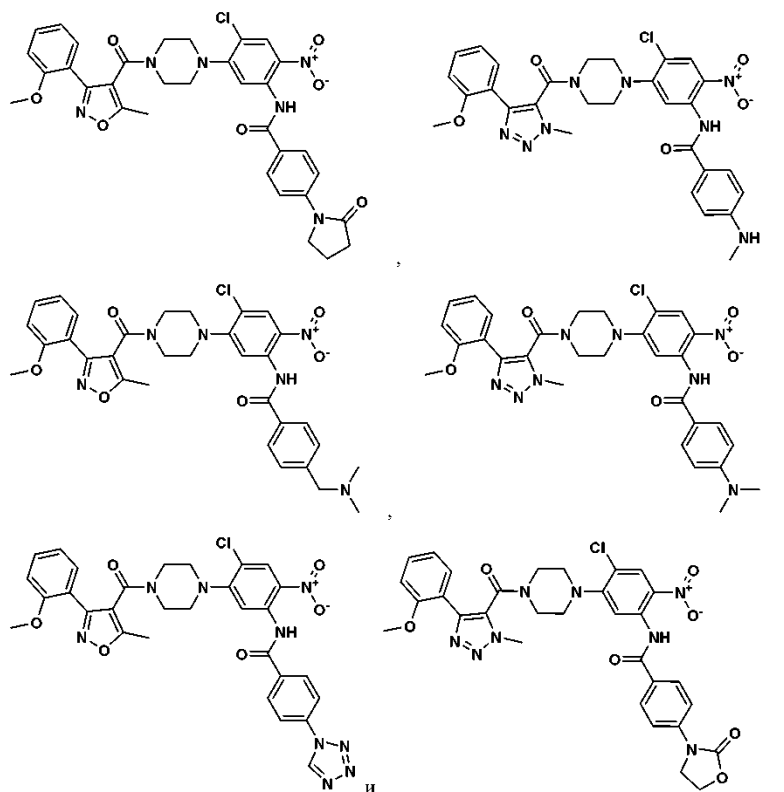
Даже более предпочтительно, чтобы Z представлял собой замещенный фенил. Особенно предпочтительно, чтобы Z представлял собой фенил, замещенный азотсодержащим компонентом. Азотсодержащий компонент может представлять собой группу амина, гетероарильное кольцо по меньшей мере с одним азотом или гетероцикл 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, внутригрудные 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, адъюванты 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 инъеклируемых препаратов, например, в виде стерильных инъеклируемых водных или масляных суспензий или суппозиториях.

При введении перорально в виде суспензии такие композиции приготавливают в соответствии с технологиями, описанными в уровне техники фармацевтических композиций, и могут содержать микрокристаллическую целлюлозу для придания объема, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суспензирующего 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.

Инъеклируемые 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 суспендирующие агенты, такие как стерильные, мягкие, нелетучие масла, включая синтетические моно- или диглицериды, и жирные кислоты, в том числе олеиновую кислоту.

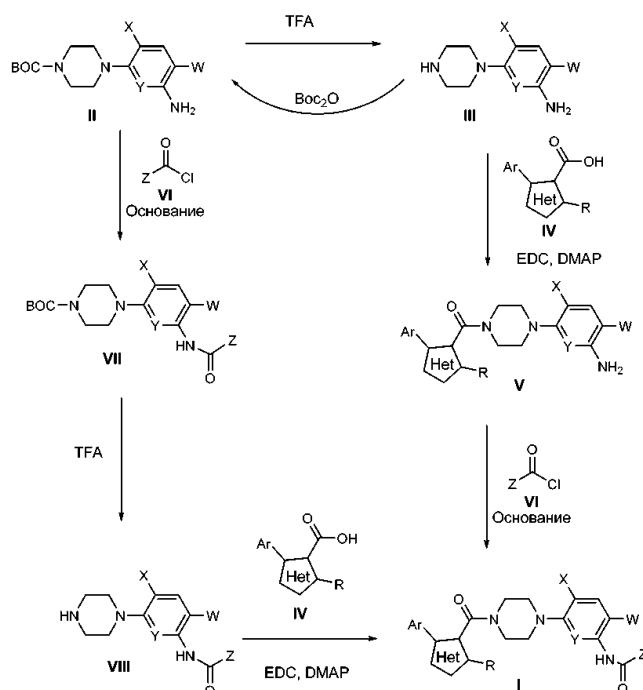
Соединения, описанные здесь, могут быть введены людям перорально в диапазоне доз от 1 до 100 мг/кг веса тела, возможно разделенными дозами. Один предпочтительный диапазон доз составляет от 1 до 10 мг/кг веса тела перорально в разделенных дозах. Другой предпочтительный диапазон доз составляет от 1 до 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 излечение 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.

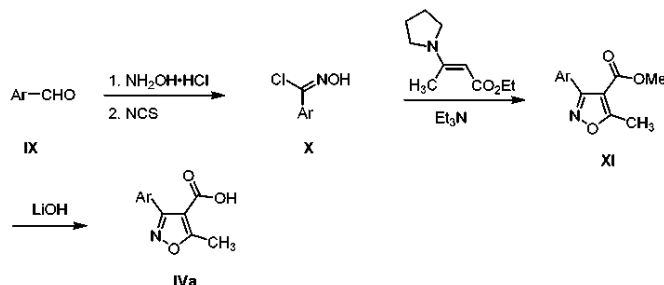
Схема 1



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 формирующим 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 Вос-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

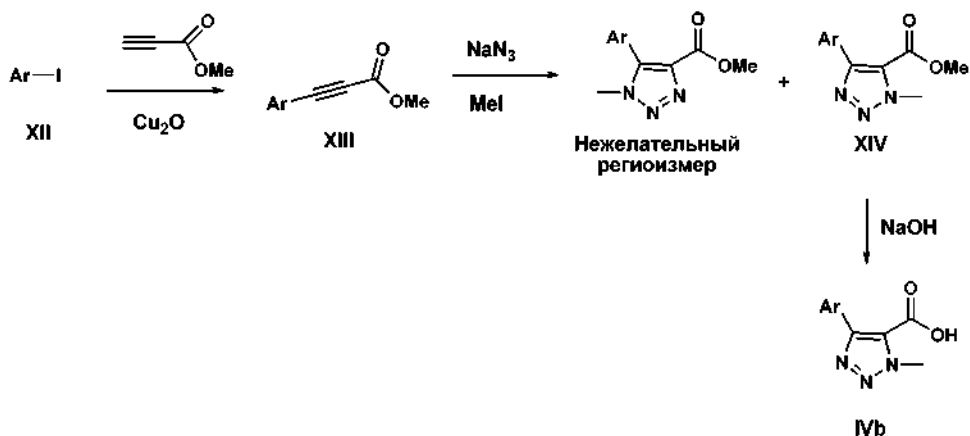
VII обрабатывали трифторуксусной кислотой, получая промежуточные соединения формулы VIII. Промежуточные соединения формулы VIII обрабатывали карбоновыми кислотами формулы IV и формирующим амидную связь реагентом (т.е. EDC), обеспечивая соединения I. Карбоновые кислоты формулы IV могут быть получены коммерчески,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

Схема 2



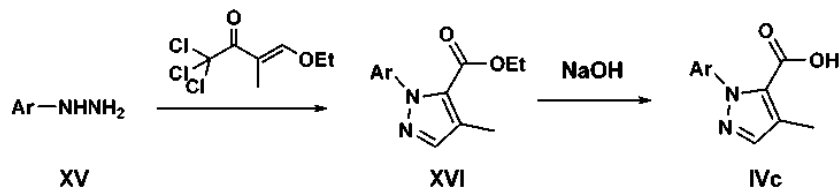
Соединения формулы IVa получали так, как показано на Схеме 2 и как описано в литературе [см.: Gerald W. Zamponi, Стадияпаше С. Stotz, Richard J. Staples, Tina M. Andro, Jared K. Nelson, Victoria Huhubei, Alex Blumenfeld, and Nicholas R. Natale, J. Med. Chem., 2003, 46, 87-96]. Последовательная обработка производных арил альдегидов формулы IX гидроксилами гидрохлоридом, затем n-хлорсукцинимидом, 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 обрабатывали хлоросимидами 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 арилийодидов 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 метилийодидом, получая триазолы формулы XIV после хроматографического отделения от нежелательного региоизомера. Обработка триазолов формулы XIV гидроксидом натрия обеспечивала получение соединений формулы IVb.

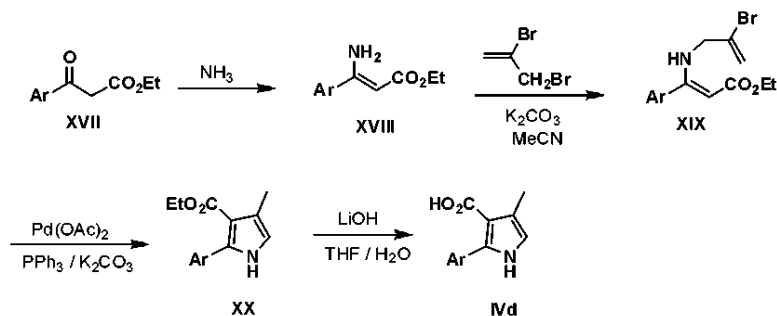
Схема 4



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

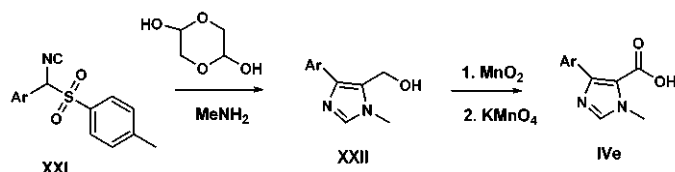
быть легко приготовлены специалистами в данной области. Обработка пиразолов формулы XVI гидроксидом натрия обеспечивала получение соединений формулы IVc.

Схема 5



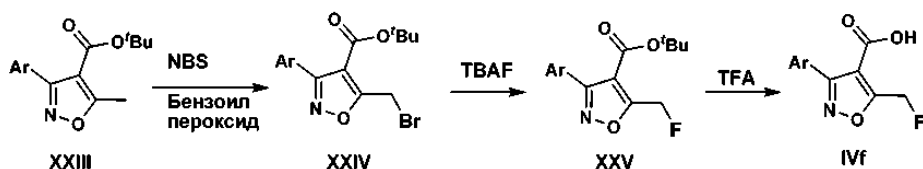
Соединения формулы IVd получали так, как показано на схеме 5 и как описано в литературе [см.: Grigg R.; Savic V. Chem. Commun. 2000, (10), 873-874]. Бета-кетозэфиры формулы XVII обрабатывали аммиаком, получая енамины формулы XVIII. Бета-кетозэфиры формулы XVII могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе, или могут быть легко приготовлены специалистами в данной области. Обработка енаминов 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



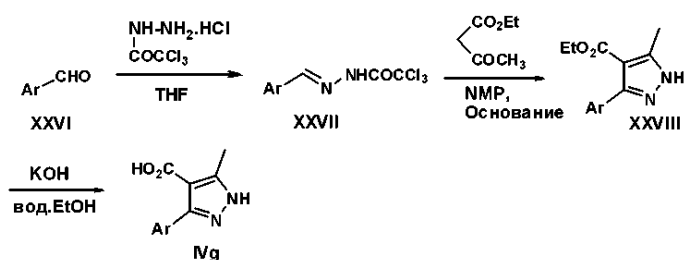
Соединения формулы IVe получали так, как показано на схеме 6 и как описано в литературе [см.: Luke R.W.A.; Jones CD.; McCoull W.; Hayter, B.R. патентный документ WO 2004013141, 2004]. Изоцианаты формулы XXI обрабатывали 1,4-диоксан-2,5-диолом и метиламином, получая имидазолы формулы XXII. Исоцианаты 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.; DiMaggio S. G., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 2050-2051]. Обработка промежуточных соединений формулы XXV трифторуксусной кислотой обеспечивала получение соединений формулы IVf.

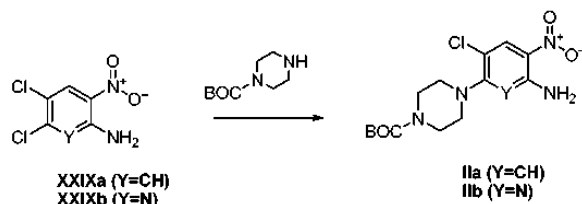
Схема 8



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-

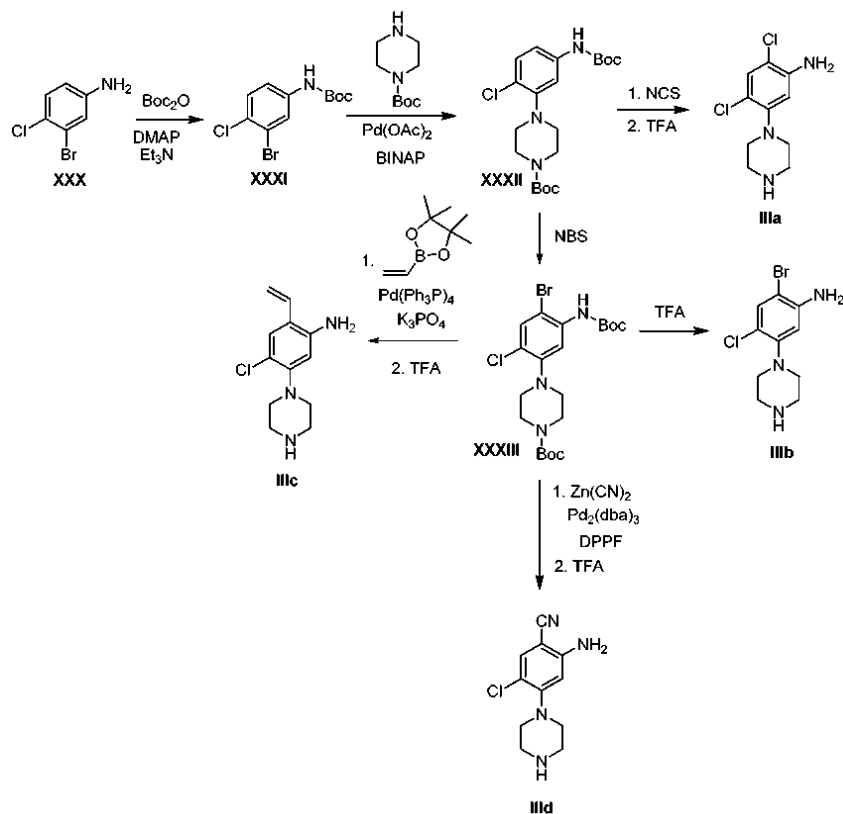
тилгидразидом, получая гидразоны формулы XXVII. Альдегиды формулы XXVI могут быть получены коммерчески, могут быть приготовлены методами, известными в литературе, или могут быть легко приготовлены специалистами в данной области. Обработка гидразонов формулы XXVII этил ацетацетатом в щелочных условиях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

Схема 9



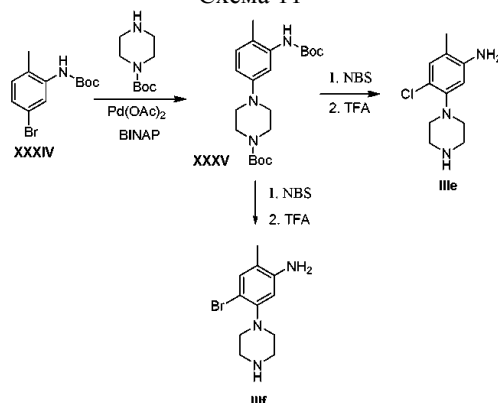
Соединения формул IIa (Y=CH) и IIb (Y=N) получали так, как показано на схеме 9. Обработка промежуточных соединений формулы XXIXa или XXIXb ВОС-защищенным пиперазином обеспечивала получение соединений формулы IIa и IIb, соответственно. Промежуточные соединения формулы XXIXa могут быть получены коммерчески, 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



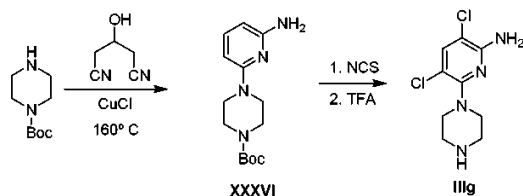
Соединения формулы IIIa-d получали так, как показано на схеме 10. Обработка 3-бром-4-хлоранилина (XXX) ВОС ангидридом обеспечивала получение ВОС-анилина формулы XXXI. Обработка ВОС-анилина формулы XXXI ВОС-пиперазином и катализатором Pd(II) обеспечивала получение промежуточных соединений формулы XXXII, последующей обработкой которых N-хлорсукцинимидом и трифторуксусной кислотой получали соединение формулы IIIa. Альтернативно, промежуточное соединение формулы XXXII обрабатывали N-бромсукцинимидом, 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 IIIc.

Схема 11



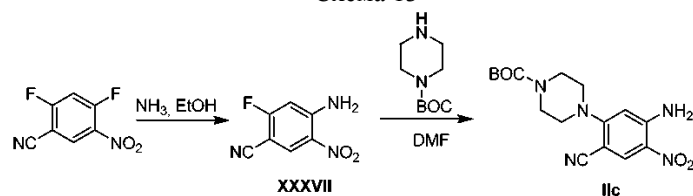
Соединения формулы IIIe-f получали так, как показано на схеме 11. Вос-защищенный анилин формулы XXXIV обрабатывали ВОС-пиперазином и катализатором Pd(II), получая промежуточное соединение формулы XXXV. Последующая обработка промежуточного соединения формулы XXXV N-хлорсукцинимидом и трифторуксусной кислотой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

Схема 12



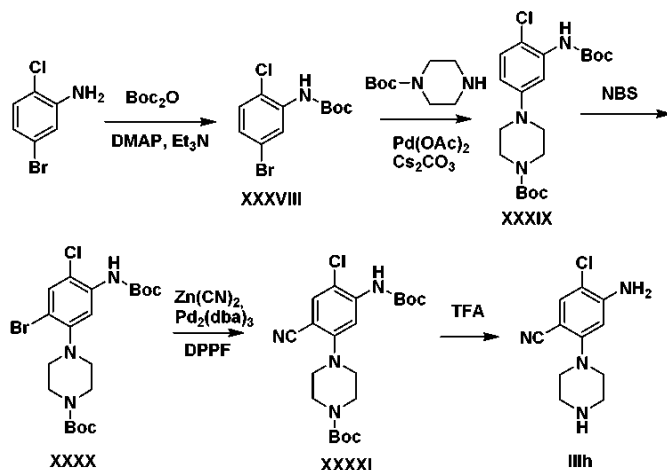
Соединение формулы IIIg получали так, как показано на схеме 12. Вос-пиперазин нагревали вместе с 1,3-дициано-2-пропанолом, получая промежуточное соединение формулы XXXVI. Последующая обработка промежуточного соединения формулы XXXVI N-хлорсукцинимидом и трифторуксусной кислотой обеспечивала получение 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 XXXVII [см.: Ohmori J.; Sakamoto S.; Kubota, H.; Shimizu-Sasamata, M. et. al. J.Med.Chem., 1994, 37(4), 467-475]. Обработка промежуточного соединения формулы XXXVII 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-бутимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-диазафосфорина,  
 "Boc" или "BOC" для t-бутилоксикарбонила,  
 "BOP" для бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфата,  
 "Cbz" для бензилоксикарбонила,  
 "CDI" для 1,1'-карбонилдиимидазола,  
 "CD<sub>3</sub>OD" для дейтерометанола,  
 "CDCl<sub>3</sub>" для дейтерохлороформа,  
 "DCC" для 1,3-дициклогексилкарбодиимида,  
 "DCE" для 1,2-дихлорэтана,  
 "DCM" для дихлорметана,  
 "DEAD" для диэтил азодикарбоксилата,  
 "DIEA", "основание Хунига" или "DIPEA" для N,N-диизопропилэтиламина,  
 "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-этилкарбодиимид гидрохлорида,  
 "Et" для этила,  
 "EtOAc" для этил ацетата,  
 "HOAc" для уксусной кислоты,  
 "HOBt" для 1-гидроксибензотриазол гидрата,  
 "HATU" для O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридий гексафторфосфата,  
 "HMPA" для гексаметилфосфорамида, "LDA" для литий диизопропиламида,  
 "LiHMDS" для литий бис(триметилсилил)амида,  
 "NaHMDS" для натрий бис(триметилсилил)амида,  
 "NBS" для N-бромсукцинимида,  
 "NCS" для N-хлорсукцинимида,  
 "NMM" для 4-метилморфолина,  
 "PyBOP" для бензотриазол-1-ил-окси-трис-пирролидинофосфоний гексафторфосфата,  
 "TMSCH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>" для (триметилсилил)диазометана,  
 "TMSN<sub>3</sub>" для азидотриметилсилана,  
 "TBTU" для O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридий тетрафторбората,  
 "TEA" для триэтиламина,  
 "TFA" для трифторуксусной кислоты и  
 "THF" для тетрагидрофурана.

Аббревиатуры, использованные в примерах, определяются следующим образом: "°C" для градусов Цельсия, "МС" 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 миллиграмма или миллиграмм, "мл" для миллилитра или миллилитров, "ммоль" для миллимолярного, "М" для молярного, "мин" для минуты или минут, "комн.темп." для комнатной температуры, "ЯМР" для спектроскопии ядерного магнитного резонанса, "ТСХ" 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. Обратнo-фазовая ВЭЖХ может быть осуществлена с использованием колонки Vydac 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 KBr или в виде пленки на пластинах KBr. Протонные ЯМР-спектры (300 МГц, относящийся к тетраметилсилану) были получены на Varian INOVA 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 одноквадрольном 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 $\lambda$ (нм)
A	GL-2	XTERRA 3,0 x 50 мм S7	5% ACN - 95% H <sub>2</sub> O - 10мМ NH <sub>4</sub> Ac	95% ACN - 5% H <sub>2</sub> O - 10мМ NH <sub>4</sub> Ac	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 <sub>2</sub> O - 10мМ NH <sub>4</sub> Ac	95% ACN - 5% H <sub>2</sub> O - 10мМ NH <sub>4</sub> Ac	3	4	220
D	SZ-5	Phenomenex -Luna 3,0 X 50 мм S10	5% ACN - 95% H <sub>2</sub> O - 10мМ NH <sub>4</sub> Ac	95% ACN - 5% H <sub>2</sub> O - 10мМ NH <sub>4</sub> Ac	2	4	220
E	SZ-6	Phenomenex -Luna 3,0 X 50 мм S10	10% MeOH - 90% H <sub>2</sub> O - 0,1% TFA	90% MeOH - 10% H <sub>2</sub> O - 0,1% TFA	3	4	220
F	SZ-8	Phenomenex -Luna, 2,0X50мм, 3мк	90% H <sub>2</sub> O - 10% ACN - 0,1% TFA	10% H <sub>2</sub> O - 90% ACN - 0,1% TFA	4	0,8	220
G	SZ-10	Luna 3,0 X 50 мм S10	5% ACN - 95% H <sub>2</sub> O - 10мМ NH <sub>4</sub> Ac	95% ACN - 5% H <sub>2</sub> O - 10мМ NH <sub>4</sub> Ac	3	4	220
H	SZ-11	Phenomenex -Luna 3,0 X 50 мм S10	5% MeOH - 95% H <sub>2</sub> O - 10мМ NH <sub>4</sub> Ac	95% MeOH - 5% H <sub>2</sub> O - 10мМ NH <sub>4</sub> Ac	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 <sub>2</sub> O - 0,1% TFA	90% MeOH - 10% H <sub>2</sub> O - 0,1% TFA	2	4	254
K	SZ-16	XTERRA MS C18 S7 3,0 x 50мм	5% MeOH - 95% H <sub>2</sub> O - 10мМ NH <sub>4</sub> Ac	95% MeOH - 5% H <sub>2</sub> O - 10мМ NH <sub>4</sub> Ac	2	5	220
L	SZ-17	Phenomenex -Luna 3,0 X 50 мм S10	5% MeOH - 95% H <sub>2</sub> O - 10мМ NH <sub>4</sub> Ac	95% MeOH - 5% H <sub>2</sub> O - 10мМ NH <sub>4</sub> Ac	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 <sub>2</sub> O - 10% ACN - 0,1% TFA	10% H <sub>2</sub> O - 90% ACN - 0,1% TFA	4	1	220

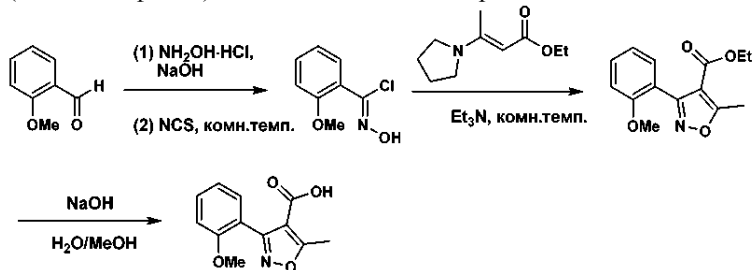
\*Все градиенты ВЭЖХ брали от 0 до 100% В.

### 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 А1.

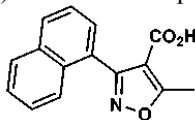
Этил 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоксилат синтезировали из 2-метоксибензальдегид, как описано в [Zamponi G. W.; Stotz S. C; Staples R. I; Andro T. M.; Nelson J. K.; Hulubei V.; Blumenfeld A.; Natale N. R. J. Med. Chem. 2003, 46, 87-96].

Стадия А2.

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 реакцию 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).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 2,69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7,00-7,07 (m, 2H, арил), 7,32-7,34 (m, <sup>1</sup>H, арил), 7,43-7,48 (m, <sup>1</sup>H, арил).

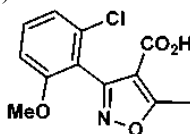
Препарат В: 5-метил-3-(нафтаген-1-ил)изоксазол-4-карбоновая кислота



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

<sup>1</sup>H-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 (M+H)<sup>+</sup>.

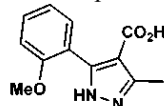
Препарат С: 3-(2-хлор-6-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновая кислота



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

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 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).

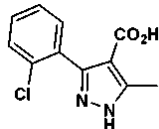
Препарат D: 5-(2-метоксифенил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



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

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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 (M+H)<sup>+</sup>.

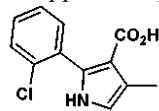
Препарат Е: 3-(2-хлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом D.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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).

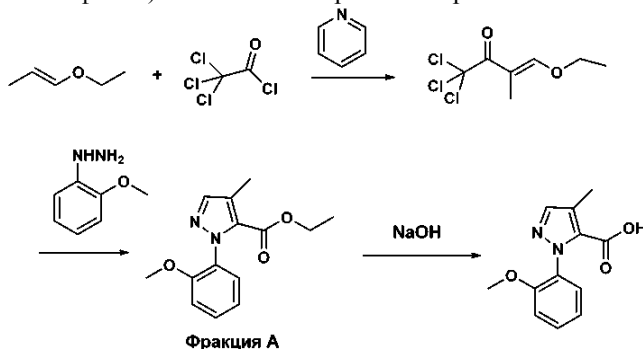
Препарат F: 2-(2-хлорфенил)-4-метил-1Н-пиррол-3-карбоновая кислота



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

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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



Фракция А

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

Стадия G1. Смесь (Е)-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 (Е)-1,1,1-трихлор-4-этокси-3-метилбут-3-ен-2-он (2,55 г, 10,79 ммоль, выход 18,64%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 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 (Е)-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. темп., 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%).

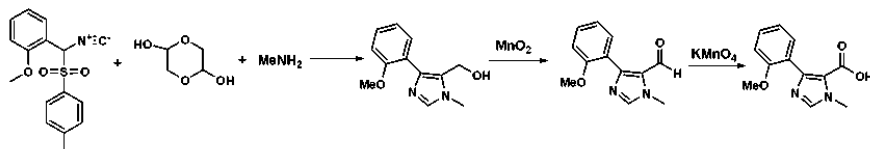
<sup>1</sup>H-ЯМР фракции А: (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ: 7,58 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,35 (d, J=7 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,2 Гц), 7,10-7,07 (m, 1H), 4,16 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,11 (t, J=7 Гц, 3H).

<sup>1</sup>H-ЯМР изомера В: (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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-имидазол-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.темп. Полученную смесь перемешивали при комн.темп. в течение 75 мин. Затем добавляли 1-(изоциано(тозил)метил)-2-метоксифенил (200 мг, 0,664 ммоль), поддерживая реакционную смесь при <30°C на водяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комн.темп. в течение ночи. Выпаривали до получения белого твердого вещества, растворяли в DMF и очищали с помощью пре-ВЭЖХ, получая 4-(2-метоксифенил)-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метанол (84 мг, 0,377 ммоль, выход 38,6%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-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-метоксифенил)-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метанола (84 мг, 0,385 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли MnO<sub>2</sub> (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 целит и выпаривали, получая 4-(2-метоксифенил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбальдегид (78 мг, 0,325 ммоль, выход 84 %), который использовался в следующей реакции без очистки.

Стадия H3. К раствору 4-(2-метоксифенил)-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 KMnO<sub>4</sub> (123 мг, 0,776 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 24 ч. ЖХ/МС показал завершение. Смесь фильтровали через целит, 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 %).

<sup>1</sup>H-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).

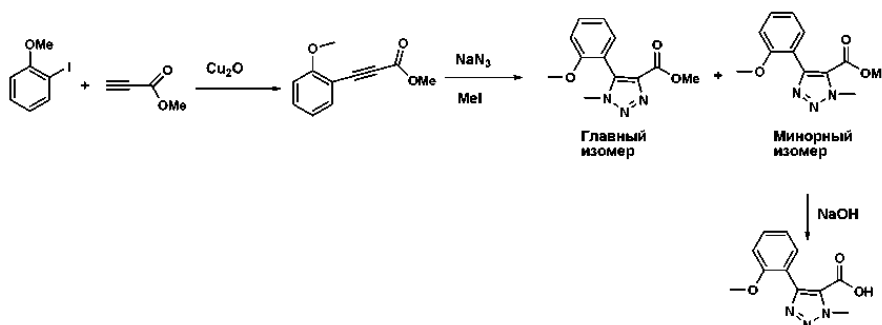
Препарат I: 4-(2-фторфенил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота



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

<sup>1</sup>H-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-метоксифенил)-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-метоксифенил (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 NaHCO<sub>3</sub>, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали, получая масло в качестве сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/гексан, 1:2), получая метил 3-(2-метоксифенил)пропионат 3 (932 мг, 4,66 ммоль, выход 49,1%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), 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-метоксифенил)пропиолата (3, 932 мг, 4,90 ммоль), азид 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, 15-90В в мин, В=90%

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

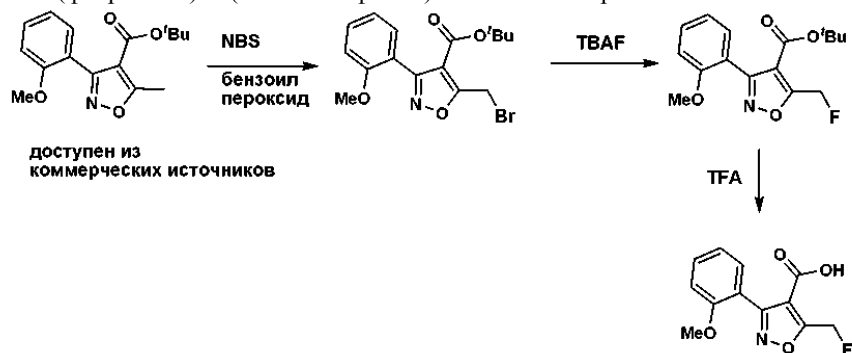
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD), δ: 7,52-7,56 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,12, (td, 1H), 7,06, (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) и метил 4-(2-метоксифенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (185 мг, 0,711 ммоль, выход 14,51%),

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD), 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, 3М водный раствор). Смесь перемешивали при комн.тем. в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде, промывали эфиром (3×), удаляя возможные примеси. Водную фазу подкисляли 6М 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%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,46-7,42 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 4,32 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Препарат К: 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 CCl<sub>4</sub> (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 флэш-хроматографии (DCM, Rf 0,56), получая 0,44 г (выход 44%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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).

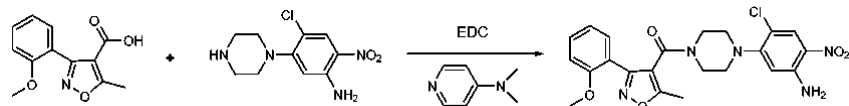
Стадия K2: трет-бутил 5-(фторметил)-3-(2-метоксифенил)изоксазол-4-карбоксилат получали из трет-бутил 5-(бромметил)-3-(2-метоксифенил)изоксазол-4-карбоксилата способом, описанным в Sun H.; DiMugno, S. G., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 2050-2051.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 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).

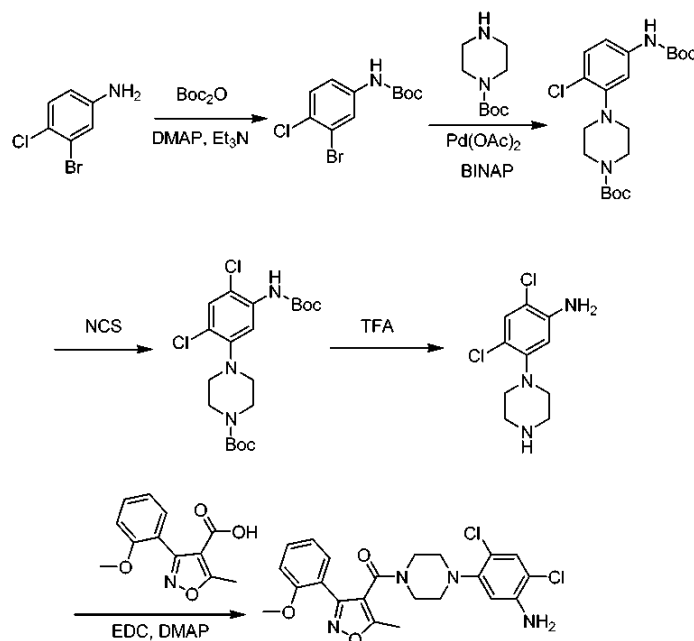
Препарат L. (4-(5-амино-2-хлор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанол



Смесь 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (363 мг, 1,558 ммоль, препарат А), 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-диметилпиперидин-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 флэш-хроматографии с 20% EtOAc в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (286 мг, 0,606 ммоль, выход 38,9 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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)пиперазин-1-ил)(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанол



Стадия М1: 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.тем. в течение ночи. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии (гексаны/DCM, 1:1, Rf 0,45), получая 2,96 г (выход 88%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  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 М2: Реакционную смесь трет-бутил 3-бром-4-хлорфенилкарбамата (1,39 г, 4,53 ммоль), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (1,689 г, 9,07 ммоль), диацетоксипалладия (0,127 г, 0,567 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафила (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.тем., и продукт экстрагировали DCM (3  $\times$  120 мл). Продукт очищали посредством флэш-хроматографии (5% EtOAc/DCM, Rf 0,45), получая 1,11 г (выход 59%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  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 М3: К раствору трет-бутил 4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-хлорфенил)пиперазин-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.тем. в течение ночи. Добавляли насыщенный  $\text{NaHCO}_3$  водный раствор (50 мл) и продукт экстрагировали DCM (3  $\times$  50 мл). Продукт очищали посредством флэш-хроматографии (5% EtOAc/DCM, Rf 0,73), получая 0,452 г (выход 73%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  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).

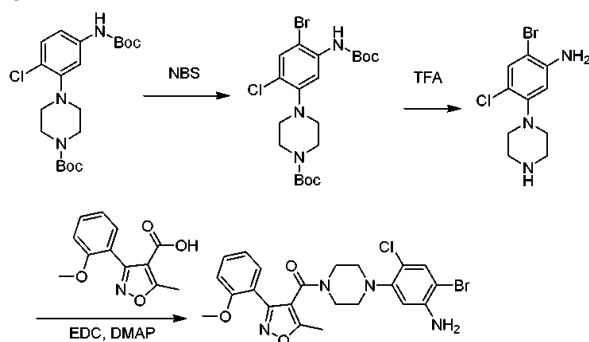
Стадия М4: Раствор трет-бутил 4-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-2,4-дихлорфенил)пиперазин-1-карбоксилата (94,8 мг, 0,212 ммоль) в трифторуксусной кислоте (0,5 мл, 6,49 ммоль) и DCM (0,5 мл) перемешивали при комн.тем. в течение одного часа. Растворитель выпаривали, получая 97 мг продукта (выход 96%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  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 М5: Реакционную смесь 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (0,131 г, 0,561 ммоль), 2,4-дихлор-5-(пиперазин-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.тем. в течение ночи. Сырой продукт очищали посредством флэш-хроматографии (MeOH/DCM, градиент 2% - 4%, Rf 0,31 с 3% MeOH), получая 0,221 г указанного в заголовке соединения (выход 90%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  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)метанол



Стадия N1: К раствору трет-бутил 4-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-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%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  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).

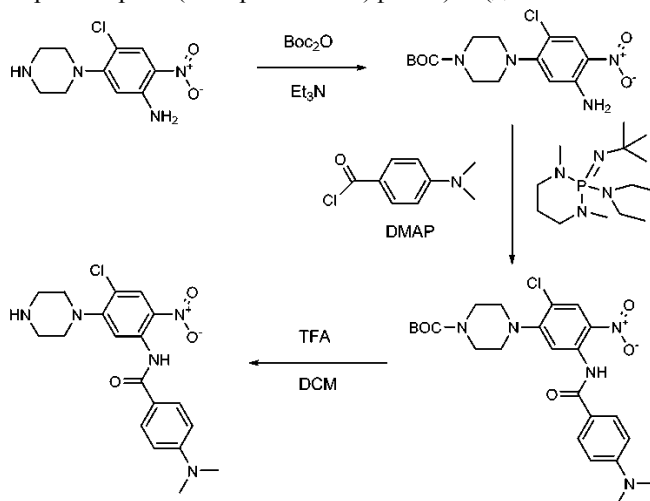
Стадия N2: Эту реакцию осуществляли аналогично стадии M4 для препарата M.

$\text{H}^1$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  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.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  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%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц):  $\delta$  58,16 (1H, s), 6,22 (1H, s), 3,61 (4H, m), 3,09 (4H, m), 1,49 (9H, s).

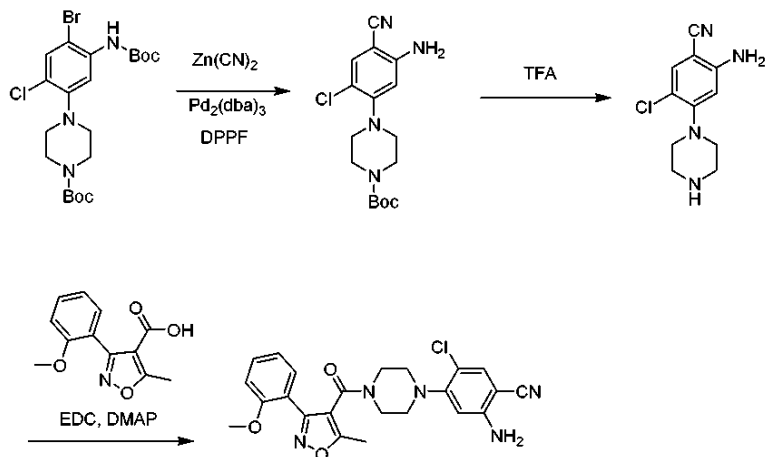
Стадия O2: Смесь трет-бутил 4-(5-амино-2-хлор-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилата (1,2 г, 3,36 ммоль), 4-(N,N-диметиламино)бензоил хлорида (803 мг, 4,37 ммоль), ВЕМР (1846 мг, 6,73 ммоль) и DMAP (411 мг, 3,36 ммоль) в DCE (Объем: 15 мл) нагревали при 85°C в течение 4 ч. Охлаждали и обрабатывали несколькими 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%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц):  $\delta$  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 ОЗ: Трет-бутил 4-(2-хлор-5-(4-(диметиламино)бензамидо)-4-нитрофенил)пиперазин-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%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц):  $\delta$  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)пиперазин-1-ил)бензонитрил



Стадия Р1: К смеси трет-бутил 4-(4-бром-5-(трет-бутоксикарбониламино)-2-хлорфенил)пиперазин-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  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (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).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  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).

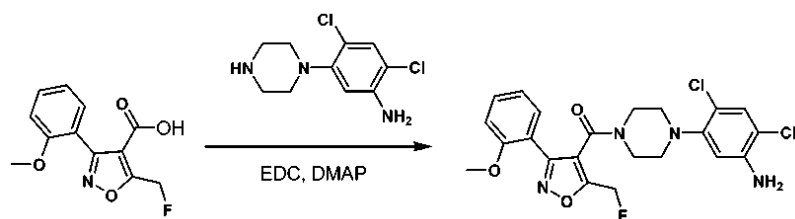
Стадия Р2: Раствор трет-бутил 4-(5-амино-2-хлор-4-цианофенил)пиперазин-1-карбоксилат (14 мг, 0,042 ммоль) и TFA (0,2 мл, 2,60 ммоль) в DCM (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Растворитель выпаривали в вакууме, получая требуемый продукт.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  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-(пиперазин-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/  $\text{H}_2\text{O}$ ), получая 11 мг (выход 52%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,59 (1H, dd,  $J_1=7,5$  Гц,  $J_2=1,8$  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)пиперазин-1-ил)(5-(фторметил)-3-(2-метоксифенил)изоксазол-4-ил)метанон

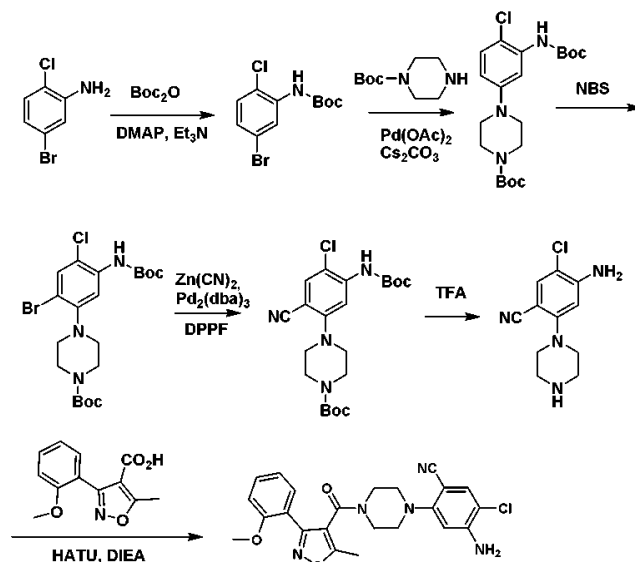


Препарат Q получали по аналогии со стадией M5 для препарата M, заменяя 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту на препарат K.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  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, m).

Препарат R. 4-амино-5-хлор-2-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-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.темп. в течение 16 ч. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (DCM/гексаны 1:1, Rf 0,61), получая 4,21 г (выход 97%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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: Реакционную 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.темп., и продукт экстрагировали DCM (3 × 120 мл). Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (5% EtOAc/DCM, Rf 0,45), получая 0,56 г (выход 69%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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-бутоксикарбониламино)-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 флэш-хроматографии (5% EtOAc/ DCM), получая 216 мг (выход 95%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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 препаративной ВЭЖХ (0,1% TFA MeOH/ H<sub>2</sub>O), получая 60 мг (выход 42%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 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).

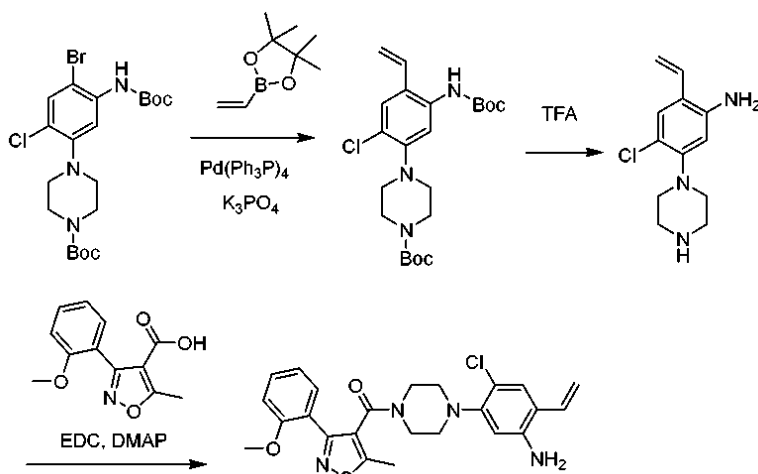
Стадия R5: Раствор трет-бутил 4-(5-амино-4-хлор-2-цианофенил)пиперазин-1-карбоксилата (144 мг, 0,428 ммоль) и TFA (2 мл, 26,0 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Растворитель выпаривали в вакууме, получая требуемый продукт.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 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 препаративной ВЭЖХ (0,1% TFA MeOH/ H<sub>2</sub>O), получая 20 мг (выход 41%) целевого соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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)пиперазин-1-ил)(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанол



Стадия S1: трет-бутил 4-(4-бром-5-(трет-бутоксикарбониламино)-2-хлорфенил)пиперазин-1-карбоксилат (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. темп. 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 флэш-хроматографии (силикагель, 5% EtOAc/ DCM, Rf 0,67), получая 75 мг (выход 52%).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,63 (1H, s), 7,37 (1H, s), 6,68 (1H, dd, J1 = 17,3 Гц, J2 = 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).

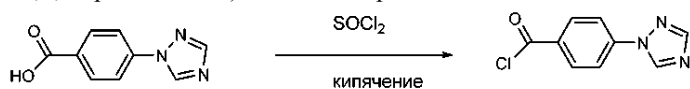
Стадия S2: трет-бутил 4-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-2-хлор-4-винилфенил)пиперазин-1-карбоксилат обрабатывали 1:1 смесью трифторуксусной кислоты и DCM при комнатной температуре в течение одного часа, получая незащищенный продукт.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  7,61 (1H, s), 6,94 (1H, s), 6,80 (1H, dd, J1=17,3 Гц, J2=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-(пиперазин-1-ил)-2-виниланилина, 2 TFA (0,279 г, 0,599 ммоль) и NATU (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 препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода -10 нМ ацетата аммония), получая 0,146 г (выход 54%) целевого соединения.

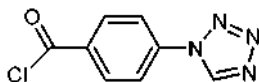
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  7,58-7,48 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,18-7,06 (2H, m), 6,74 (1H, dd, J1 = 17,3 Гц, J2 = 11,0 Гц), 6,28 (1H, s), 5,50 (1H, d, J = 17,3 Гц), 5,17 (1H, d, J = 11,0 Гц), 3,81 (3H, s), 3,74 (2H, s), 3,24 (2H, s), 2,89 (2H, s), 2,53 (3H, s), 2,35 (2H, s).

Препарат Т. 4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бензоил хлорид



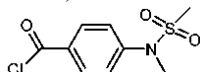
4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бензойную кислоту (100 мг, 0,529 ммоль) в сернистом дихлориде (2 мл) кипятили при 110°C в течение 2 ч. После того, как избыток  $\text{SOCl}_2$  удаляли, остаток высушивали в вакууме, получая 4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бензоилхлорид (110 мг, 0,529 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества, которое используется в последующих реакциях без дополнительной очистки.

Препарат У. 4-(1H-тетразол-1-ил)бензоилхлорид



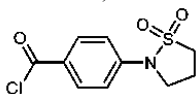
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом Т.

Препарат V. 4-(N-метилметилсульфонамидо)бензоилхлорид



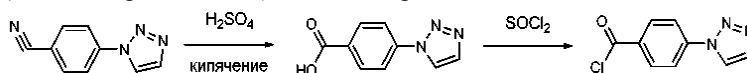
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом Т.

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



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом Т.

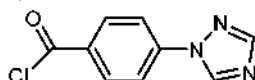
Препарат X. 4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензоилхлорид



Стадия X1: 4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензонитрил (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 ммоль) (50%, 3 мл) кипятили при 120°C в течение 4 ч. Охлаждали, разбавляли водой и корректировали pH до 4 с помощью NaOH и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, затем экстрагировали этил ацетатом. После удаления растворителя получали белое твердое вещество 4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойную кислоту (180 мг, 0,952 ммоль, выход 81%). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 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).

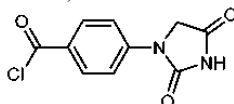
Стадия X2: Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом Т.

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



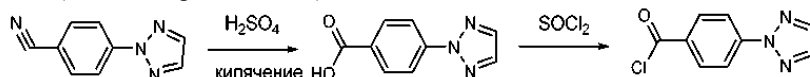
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом Т.

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



Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом Т.

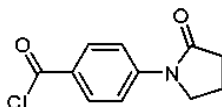
Препарат AA. 4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойная кислота



Стадия AA1: 4-(2H-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 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Образовывался белый осадок. Экстрагировали этилацетатом и осушали, получая целевое соединение (170 мг, 0,899 ммоль, выход 90%). <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 500 МГц): δ 8,18 (4H, d, J=1,22 Гц), 7,89 (2H, s).

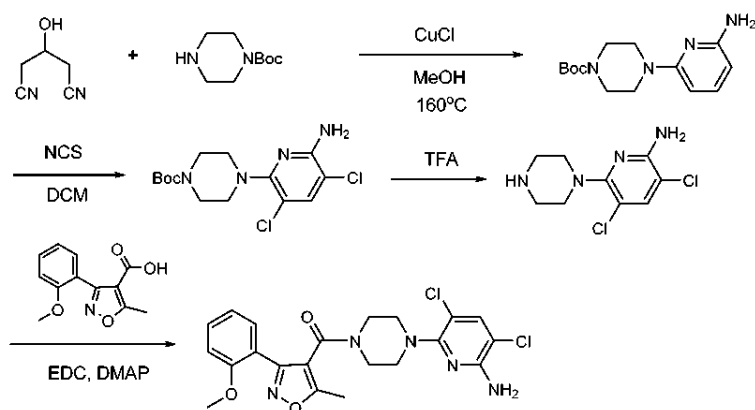
Стадия AA2: Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом Т.

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 (2М раствор в DCM, 0,058 мл, 0,117 ммоль) и 2 капли DMF. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. 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)метанол



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 целит, удаляя CuCl. Фльтрацию 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 флэш-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%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 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 углеводе (10 мл)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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%). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц): δ 7,39 (1H, s), 4,71 (2H, s), 3,53 (4H, m), 3,21 (4H, m), 1,47 (9H, s).

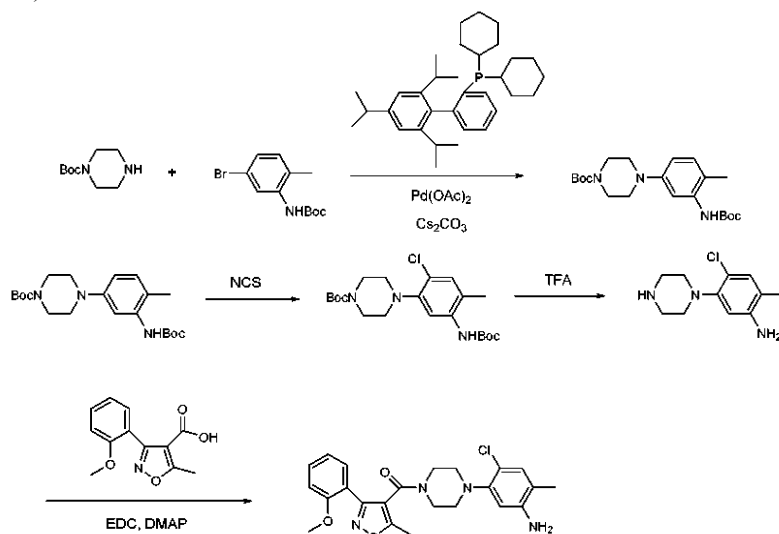
Стадия AC3: трет-бутил 4-(6-амино-3,5-дихлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (110 мг, 0,305 ммоль) обрабатывали 50% TFA/DCM в течение 1 ч, затем фильтровали и высушивали в вакууме, получая 3,5-дихлор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-амин (110 мг, 0,305 ммоль).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 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-амин (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. темп. в течение 3 ч. ВЭЖХ очистка дала указанное в заголовке соединение (91 мг, 0,193 ммоль, белое твердое вещество, выход 63,3%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц): δ 7,58 (1H, d, J=7,53 Гц), 7,46 (1H, 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)метанол



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)фосфина

(0,233 г, 0,489 ммоль), диацетоксипалладия (0,066 г, 0,294 ммоль) и Реагента 5 (9,56 г, 29,4 ммоль) ( $\text{CS}_2\text{CO}_3$ ) 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 EtOAc/DCM(2%), получая трет-бутил 4-(3-(трет-бутоксикарбониламин)-4-метилфенил)пиперазин-1-карбоксилат (2,5 г, 6,39 ммоль, выход 65,3%, белое твердое вещество).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц):  $\delta$  7,57 (1H, s), 7,00 (1H, d,  $J=8,55$  Гц), 6,55 (1H, (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)пиперазин-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)пиперазин-1-карбоксилат, TFA (100 мг, 0,185 ммоль, выход 72,5%).

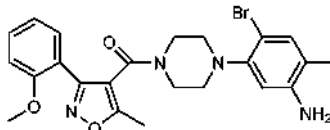
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц):  $\delta$  7,65 (1H, s), 7,13 (1H, s), 6,32 (1H, s), 3,59 (4H, m), 2,99 (4H, m), 2,16 (3H, s), 1,52 (9H, s), 1,48 (9H, s).

Стадия AD3: трет-бутил 4-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-2-хлор-4-метилфенил)пиперазин-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-(пиперазин-1-ил)анилин на продукт со Стадии AD3.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц):  $\delta$  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).

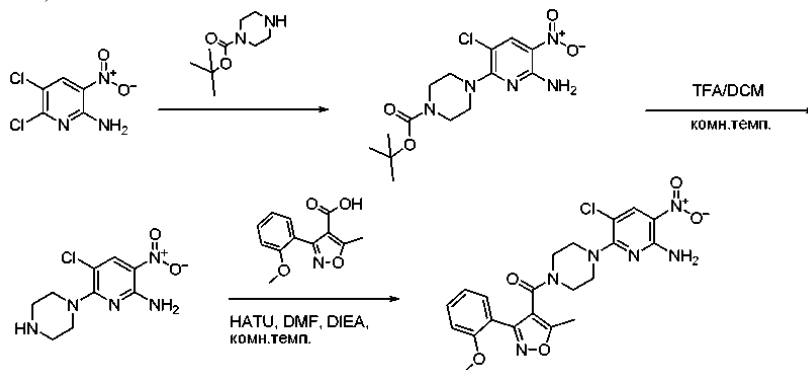
Препарат АЕ. (4-(5-амино-2-бром-4-метилфенил)пиперазин-1-ил)(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанол



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

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц):  $\delta$  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 АЕ. (4-(6-амино-3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанол



Стадия AF1: К смеси 5,6-дихлор-3-нитропиридин-2-амин (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 пиперазин-1-карбоксилата (43,0 мг, 0,231 ммоль) добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (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.

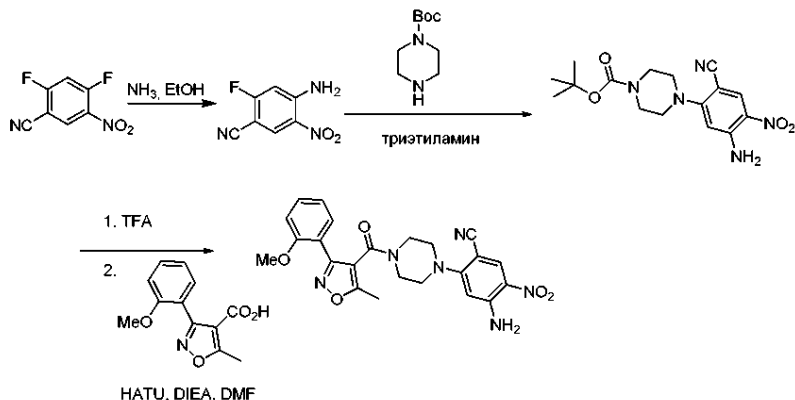
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, MeOD)  $\delta$  ppm 8,30 (1H, s), 3,64-3,71 (4H, m), 3,57 (4H, br, s.), 1,50 (9H, s).

Стадия AF2: t-бутил 4-(6-амино-3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,192 ммоль) обрабатывали 50% TFA в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1/2 ч. Растворитель выпаривали и остаток высушивали в вакуумном насосе, получая 5-хлор-3-нитро-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-амин, TFA соль. ЖХМС - Phenomenex Luna C18 3,0  $\times$  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 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия AF3: К раствору 5-хлор-3-нитро-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-амин, 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.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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.тем. Смесь перемешивали в течение ночи. Фильтровали, собирая остаток, промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (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.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц):  $\delta$  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.тем., 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%).

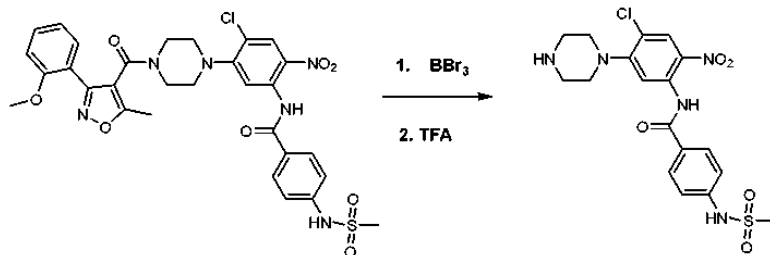
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц):  $\delta$  8,42 (1H, s), 6,45 (1H, s), 3,65-3,61 (4H, m), 3,28-3,25 (4H, m), 1,51 (9H, s). m/e (M+H): 348,3.

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.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц):  $\delta$  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-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-(метилсульфонамидо)бензамид



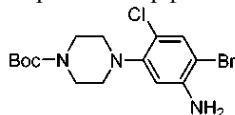
Стадия AH1: N-(4-хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(метилсульфонамидо)бензамид получали так, как описано в примере 50.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  11,56 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,99 (2 H, 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 АН2: 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 трифторуксусной 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/ H<sub>2</sub>O), получая 53 мг (выход 55%) соединения, указанного в заголовке.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 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).

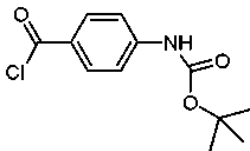
Препарат AI. трет-Бутил 4-(5-амино-4-бром-2-хлорфенил)пиперазин-1-карбоксилат



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 флэш-хроматографии (10% эфира/ DCM, R<sub>f</sub> 0,6), получая 55 мг (выход 70%).

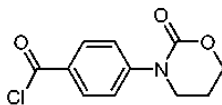
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,40 (1H, s), 6,41 (1H, s), 4,05 (2H, br, s.), 3,54-3,63 (4H, m), 2,88-2,98 (4H, m), 1,49 (9H, s).

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



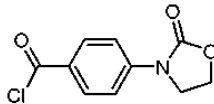
Указанное в заголовке соединение получали аналогично препарату АВ.

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



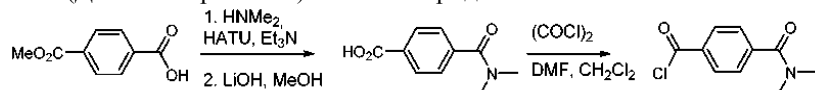
Указанное в заголовке соединение получали аналогично препарату АВ.

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



Указанное в заголовке соединение получали аналогично препарату АВ.

Препарат AM. 4-(Диметилкарбамоил)бензоилхлорид



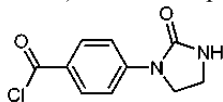
Стадия AM1: К раствору 4-(метоксикарбонил)бензойной кислоты (100 мг, 0,555 ммоль) в THF (5 мл) добавляли HATU (211 мг, 0,555 ммоль), диметиламин (0,278 мл, 0,555 ммоль) и триэтиламин (0,077 мл, 0,555 ммоль) при комн.темп. Смесь перемешивали при комн.темп. в течение 4 ч. Выпаривали для удаления растворителя. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл), промывали водой (3×), подсаживали. Высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали, получая метил 4-(диметилкарбамоил)бензоат (100 мг, 0,458 ммоль, выход 83%) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 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.темп. в течение 1,5 ч. Выпаривали для удаления растворителя. Остаток растворяли в воде (3 мл), нейтрализовали 6М HCl до pH=3, экстрагировали EtOAc (3×). Объединенный органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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.

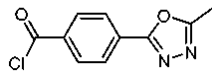
Стадия AM3: Указанное в заголовке соединение получали из продукта со стадии AM2 по аналогии с препаратом АВ.

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



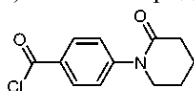
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом АВ.

Препарат АО. 4-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензоилхлорид



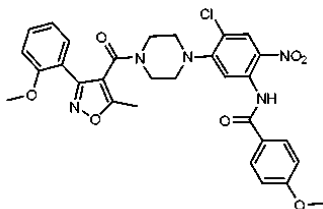
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с препаратом Т.

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)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-метоксибензамид

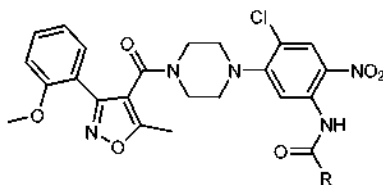


Смесь (4-(5-амино-2-хлор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанона (16 мг, 0,034 ммоль, препарат L), 4-метоксибензоил хлорида (12 мг, 0,068 ммоль), DMAP (6 мг, 0,034 ммоль) и ВЕМР (19 мг, 0,068 ммоль) в DCE (1 мл) нагревали при 80°C в течение 3 ч. Охлажденную до комн.темп. 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%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 606; R<sub>t</sub> = 1,74 мин.

Примеры 2-40.

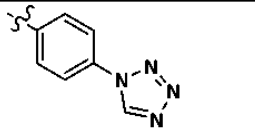
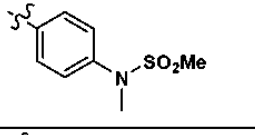

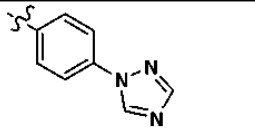
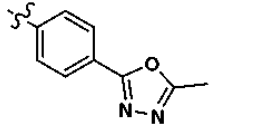
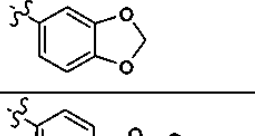
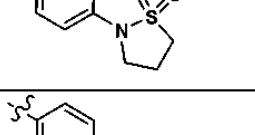
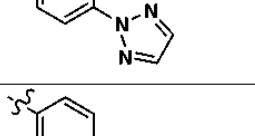
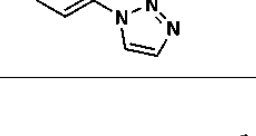


Примеры 2-40 проводили аналогично примеру 1, заменяя 4-метоксибензоил хлорид на подходящий препарат хлорангидрида.

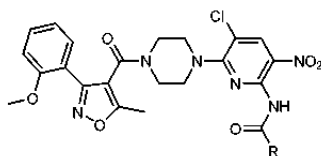


Пример	R	Препарат хлорангидрида	MH <sup>+</sup>	RT	ЖХ/МС способ
2	фенил	коммерческий	598 (MNa <sup>+</sup> )	1,71	I
3	4-хлорфенил	коммерческий	610	1,83	I
4	тиофен-2-ил	коммерческий	604 (MNa <sup>+</sup> )	1,66	I
5	тиазол-2-ил	коммерческий	583	1,38	I
6	циклофенил	коммерческий	568	1,48	I
7	пирид-2-ил	коммерческий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

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

32	3-фтор-4-метоксифенил	коммерческий	625	2,05	M
33	2,4-дифторфенил	коммерческий	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		коммерческий	620	2,09	J
40		W	695	1,91	M
41		AA	643	2,17	J
42		X	643	1,81	M

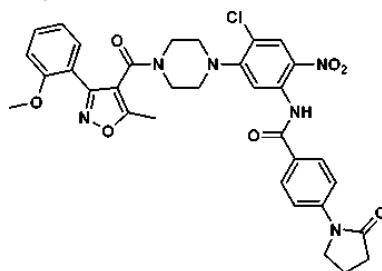
Примеры 43-46.



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 <sup>+</sup>	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-ацетиамидофенил	коммерческий	634	1,79	C

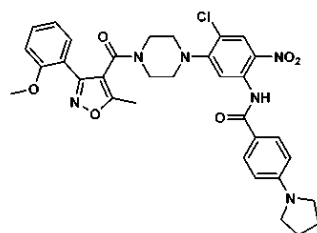
Пример 47. N-(4-хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензамид



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)бензида, TFA (7,8 мг, 9,58 мкмоль, выход 20,80 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD), 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<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 659; R<sub>t</sub> = 3,42 мин.

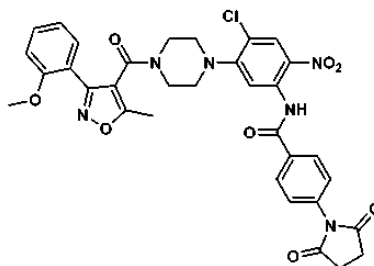
Пример 48. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(пирролидин-1-ил)бензамид



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<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 645; R<sub>t</sub> = 2,12 мин.

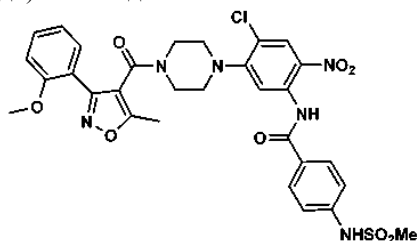
Пример 49. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)бензамид



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<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 673; R<sub>t</sub> = 1,71 мин.

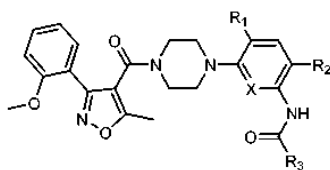
Пример 50. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(метилсульфонамидо)бензамид



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<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 669; R<sub>t</sub> = 1,87 мин.

Примеры 51-68.

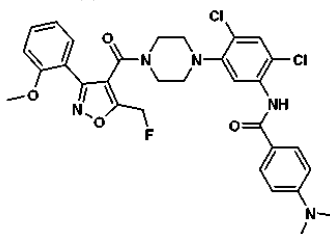


Примеры 51-68 осуществляли по аналогии с примером 1, заменяя препарат L на подходящий препарат амина и 4-метоксибензоилхлорид на подходящий препарат хлорангидрида.

Пример	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Препарат амина	Препарат хлорангидрида	MH <sup>+</sup>	RT	ЖХ/МС способ
51	N	Cl	Cl	тиазол-2-ил	АС	коммерческий	573	1,53	I
52	N	Cl	Cl	4-(N,N-диметиламино)фенил	АС	коммерческий	631 (MNa <sup>+</sup> )	1,43	I
53	CH	Cl	CH <sub>3</sub>	4-(N,N-диметиламино)фенил	AD	коммерческий	588	1,85	M
54	CH	Br	CH <sub>3</sub>	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-(ацетидамо)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-оксопирролидин-1-ил)фенил	P	AB	639	1,71	H
68	CH	CN	NO <sub>2</sub>	4-(N,N-диметиламино)фенил	AG	коммерческий	610	1,92	L

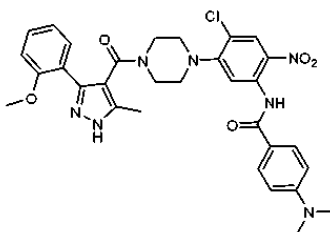
Пример 69. N-(2,4-Дихлор-5-(4-(5-(фторметил)-3-(2-метоксифенил)изоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-(диметиламино)бензамид



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

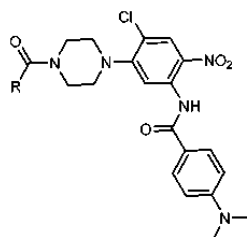
ВЭЖХ/МС (Способ H): (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 626; R<sub>t</sub> = 2,02 мин.

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

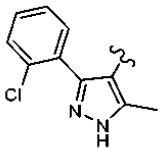
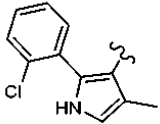
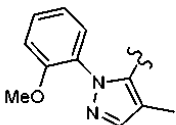
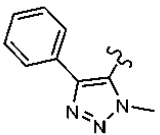
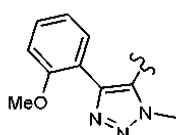
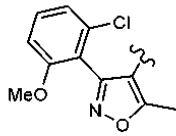


К раствору N-(4-хлор-2-нитро-5-(пиперазин-1-ил)фенил)-4-(диметиламино)бензамид, 2 TFA (препарат D, 35 мг, 0,055 ммоль) в DMF (2 мл) была добавлена 3-(2-метоксифенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (препарат O, 15,44 мг, 0,066 ммоль), HATU (25,3 мг, 0,066 ммоль), а затем DIEA (0,048 мл, 0,277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

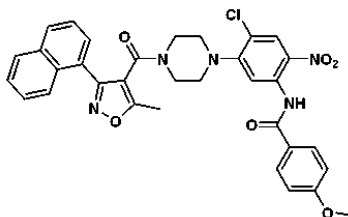
Примеры 71-76.



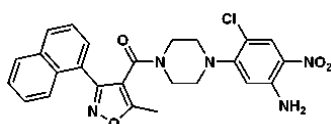
Примеры 71-76 проводили по аналогии с примером 70, заменяя препарат D на подходящий препарат гетероцикла.

Пример	R	Препарат гетероцикла	MH <sup>+</sup>	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-(нафтаден-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-(нафтаден-1-ил)изоксазол-4-ил)метанол



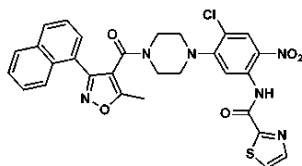
Смесь 3-(1-нафтил)-5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (394 мг, 1,558 ммоль), 4-хлор-2-нитро-5-(пиперазин-1-ил)анилина (400 мг, 1,558 ммоль, приготовленного в соответствии с описанным в [El-Abadelah, M. M.; Nazer, M. Z.; El-Abadla, N. S.; Awadallah, A. M. Asian Journal of Chemistry 1999, 11(4), 1463-1468]), 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 77В.

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

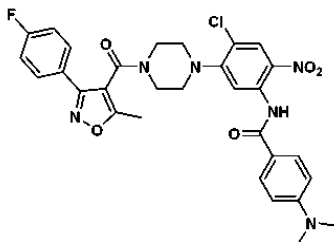
ВЭЖХ/МС (Способ J): (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 626; R<sub>t</sub> = 2,22 мин.

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

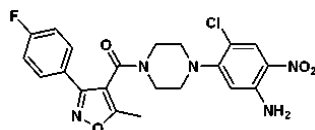


Пример 78 осуществляли по аналогии с примером 77, заменяя р-метоксифензоил хлорид в стадии 77В на тиазол-2-карбонил хлорид. ВЭЖХ/МС (Способ J): (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 603; R<sub>t</sub> = 2,16 мин.

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



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



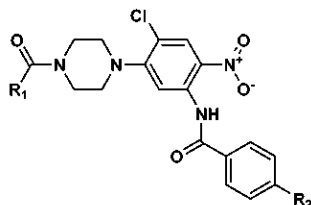
Стадия 79А выполнялась по аналогии со стадией 77А, заменяя 3-(1-нафтил)-5-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту на 3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту.

Стадия 79В.

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

ВЭЖХ/МС (Способ I): (ES<sup>+</sup>) m/z (M+Na)<sup>+</sup> = 629; R<sub>t</sub> = 1,82 мин.

Примеры 80-83.

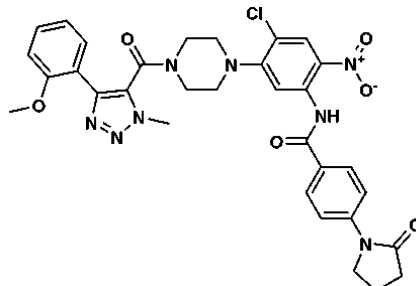


Примеры 80-83 осуществляли по аналогии с примером 79, заменяя 3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту на соответствующий препарат гетероцикла и 4-(N,N-диметиламино)бензоилхлорид на соответствующий имеющийся в продаже хлорангидрид.

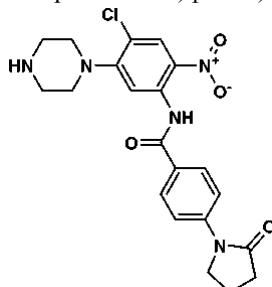


Пример	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Препарат гетероцикла	MH <sup>+</sup>	RT	ЖХ/МС способ
80		N,N- диметиламино	I	606	2,07	D
81		N,N- диметиламино	H	618	1,79	J
82		метокси	D	605	3,27	F
83		ацетамидо	D	632	2,78	F

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



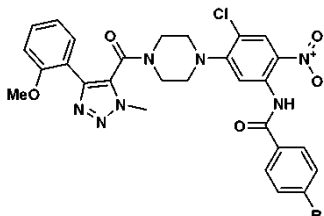
N-(4-хлор-2-нитро-5-(пиперазин-1-ил)фенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензамид был приготовлен по аналогии с препаратом О, заменяя 4-(N,N-диметиламино)бензоил хлорид на препарат АВ.

Стадия 84В.

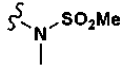
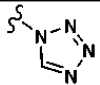
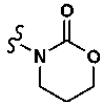
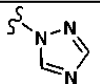
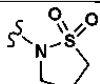
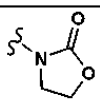
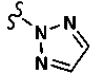
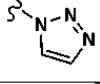
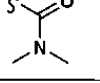
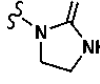
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с описанным в примере 70, заменяя препарат D на препарат J.

ВЭЖХ/МС (Способ F): (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 660; R<sub>t</sub> = 3,24 мин.

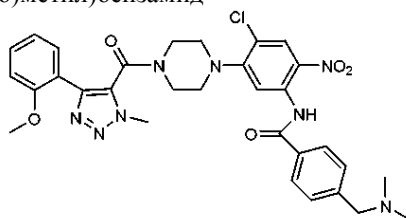
Примеры 85-99.



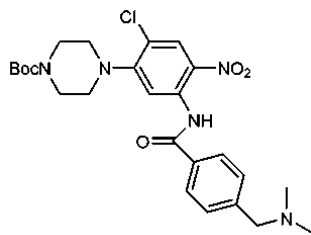
Примеры 85-99 выполняли по аналогии с примером 84, заменяя соответствующим препаратом хлорангидрида препарат АВ на стадии 84А.

Пример	R	Препарат хлорангидрида	MH <sup>+</sup>	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-((диметиламино)метил)бензамид

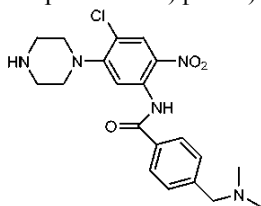


Стадия 98А. трет-бутил 4-(2-хлор-5-(4-((диметиламино)метил)бензамидо)-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил 4-(5-амино-2-хлор-4-нитрофенил)пиперазин-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) подогрели 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)пиперазин-1-карбоксилат (94 мг, 0,165 ммоль).

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



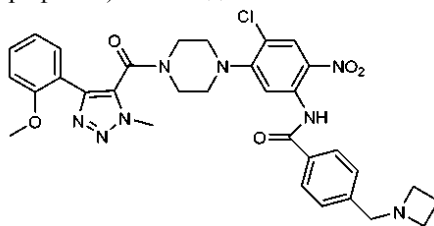
трет-Бутил 4-(2-хлор-5-(4-((диметиламин)метил)бензамидо)-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат перемешивали в TFA/DCM (50%) в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли, остаток высушивали в вакууме в течение ночи.

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-(пиперазин-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).

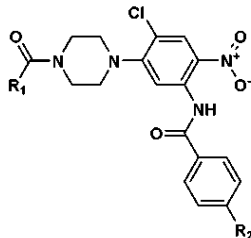
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц): δ 11,62 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,06 (2H, d, J=8,24 Гц), 7,81 (1H, d, J=7,24 Гц), 7,69 (2H, d, J=7,93 Гц), 7,43 (1H, t, J=8,24 Гц), 7,13 (1H, t, J=7,32 Гц), 7,01 (1H, d, J=7,24 Гц), 4,28 (2H, s), 4,20 (2H, s), 3,94 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,25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

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



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично описанному в примере 98, заменяя азетином диметиламин в стадии 98А. ВЭЖХ/МС (Способ М): (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 645; R<sub>t</sub> = 1,36 мин.

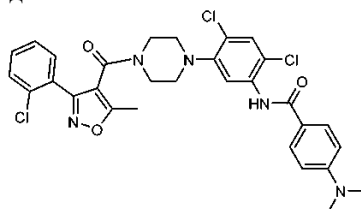
Примеры 100-106.



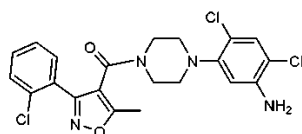
Примеры 100-106 проводили по аналогии с примером 84, заменяя на подходящий препарат хлорангидрида препарат АВ и на подходящий препарат гетероцикла препарат J.

Пример	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	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.



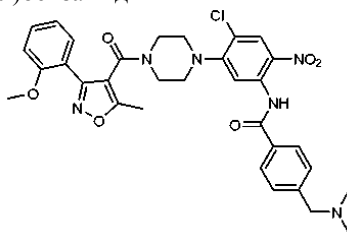
(4-(5-амино-2,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)(3-(2-хлорфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанон получали по аналогии с препаратом М, заменяя на 3-(2-хлорфенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту 3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту в стадии М5.

Стадия 107В.

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

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 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 Н): (ES<sup>+</sup>) m/z (M+Na)<sup>+</sup> = 612; R<sub>t</sub> = 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

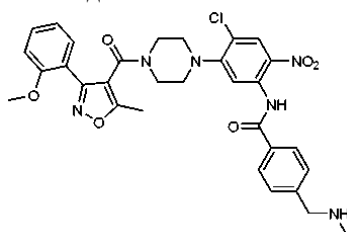


Смесь препарата L (20 мг, 0,042 ммоль), 4-(хлорметил)бензоил хлорида (16 мг, 0,084 ммоль), ВЕМР (23 мг, 0,084 ммоль) и DMAP (5,2 мг, 0,042 ммоль) в DCE (1 мл) нагревалась в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали диметиламином (0,3 мл, 50% в воде) и перемешивали в течение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

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц):  $\delta$  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+)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  = 634;  $R_t$  = 1,39 мин.

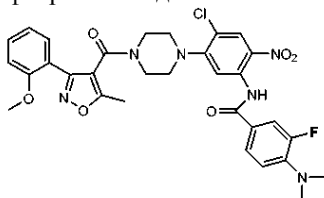
Пример 109. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-((метиламино)метил)бензамид



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

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

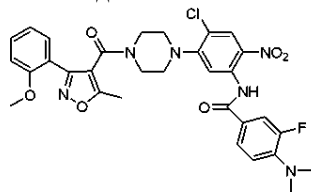
Пример 110. 4-(Азетидин-1-ил)-N-(4-хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-3-фторбензамид



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%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц):  $\delta$  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+)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  = 649;  $R_t$  = 2,26 мин.

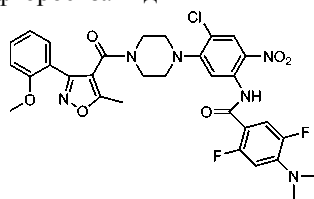
Пример 111. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(диметиламино)-3-фторбензамид



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

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

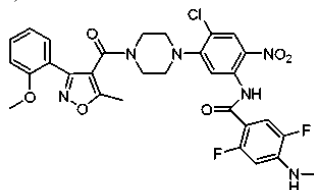
Пример 112. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(диметиламино)-2,5-дифторбензамид



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)<sup>+</sup> = 655; R<sub>t</sub> = 2,25 мин.

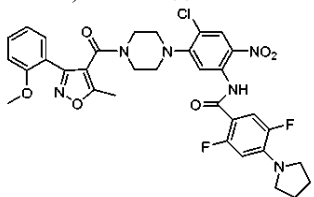
Пример 113. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-2,5-дифтор-4-(метиламино)бензамид



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)<sup>+</sup> = 641; R<sub>t</sub> = 2,17 мин.

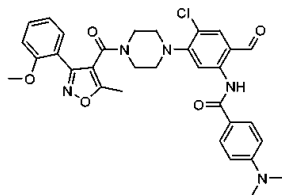
Пример 114. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-2,5-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)бензамид



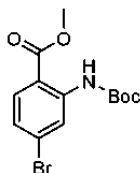
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с описанным в примере 112, заменяя диметиламин на пирролидин.

ВЭЖХ/МС (Способ J): (ES+)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 681; R<sub>t</sub> = 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



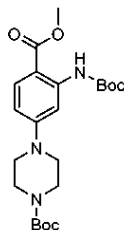
Стадия 115A.



К метил 2-амино-4-бромбензоату (1,26 г) присоединялась Вос-защитная группа, как описано в стадии M1 для препарата M, получая 0,86 г метил 4-бром-2-(трет-бутоксикарбониламино)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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, J1=8,5 Гц, J2 = 2,0 Гц), 3,92 (3H, s), 1,54 (9H, s).

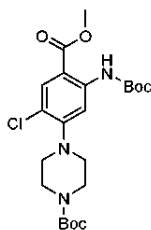
Стадия 115B.



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)фосфина (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 флэш-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.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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).

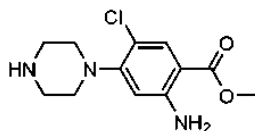
Стадия 115C.



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 реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Продукт очищали с помощью флэш-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.

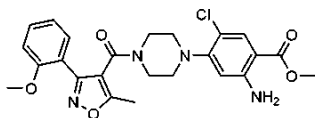
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 10,31 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,98 (1H, s), 3,90 (3H, s), 3,61 (4H, t, J= 4,8 Гц), 3,14 (4H, t, J= 4,8 Гц), 1,53 (9H, s), 1,49 (9H, s).

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 89мг метил 2-амино-5-хлор-4-(пиперазин-1-ил)бензоата. ВЭЖХ/МС показала МС (ESI+) (m/z) 270 ([M + H]<sup>+</sup>).

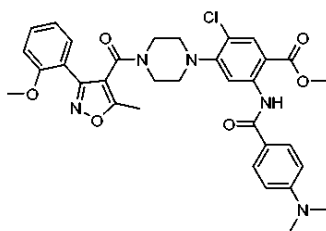
Стадия 115E.



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

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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).

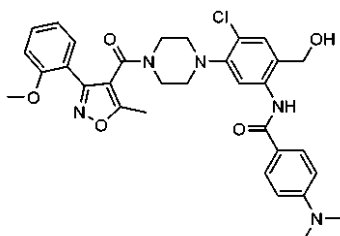
Стадия 115F.



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-амин (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 очищали посредством препаративной ВЭЖХ (0,1% TFA MeOH/H<sub>2</sub>O), 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.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 12,06 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,05-7,99 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J<sub>1</sub>=7,5 Гц, J<sub>2</sub>=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 препаративной ВЭЖХ (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O-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.

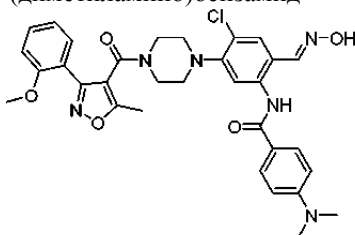
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 9,39 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,84 (2H, d, J=8,8 Гц), 7,58 (1H, dd, J<sub>1</sub>=7,5 Гц, J<sub>2</sub>=1,8 Гц), 7,52-7,45 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,11-6,99 (2H, m), 6,74 (2H, d, J=9,0 Гц), 4,71 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,77 (2H, s), 3,23 (2H, s), 2,97 (2H, 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)бензида (60 мг, 0,099 ммоль) в DCM (1,2 мл) добавляли к пиридиния 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<sub>f</sub> 0,66), получая 11,0 мг указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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 Н): (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 602; R<sub>t</sub> = 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

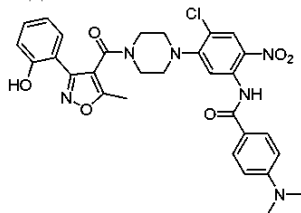


Реакционную смесь N-(4-хлор-2-формил-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-(диметиламино)бензида (пример 115, 7,7 мг, 0,013 ммоль), гидроксиламин гидрохлорида (1,8 мг, 0,026 ммоль) и триэтиламина (3,6 мкл, 0,026 ммоль) в DMF (1,2 мл), MeOH (0,240 мл) и DCM (0,240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



$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  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 Н): (ES+)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  = 617;  $R_t$  = 1,98 мин.

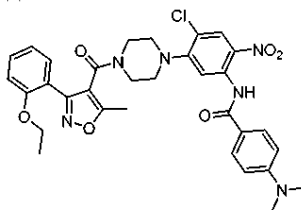
Пример 117. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-гидроксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(диметиламино)бензамид



К N-(4-хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(диметиламино)бензамиду (пример 14, 50 мг, 0,081 ммоль) в 7 мл DCM при  $-78^\circ\text{C}$  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 препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, 10 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ), получая 42 мг указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  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)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(диметиламино)бензамид



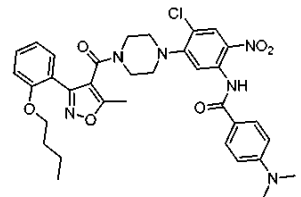
К раствору N-(4-хлор-5-(4-(3-(2-гидроксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(диметиламино)бензида (Пример 117, 17 мг, 0,028 ммоль), этанола (2,461 мкл, 0,042 ммоль) и три-н-бутил фосфина (10,40 мкл, 0,042 ммоль) в THF (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  был добавлен DIAD (8,19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

Растворитель выпаривали в вакууме. Продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (0.1% TFA, MeOH/  $\text{H}_2\text{O}$ ), получая 6 мг указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  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.

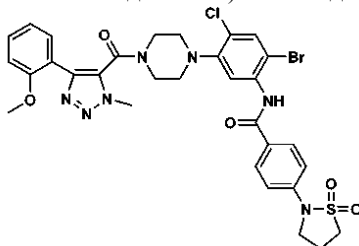
Пример 119

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

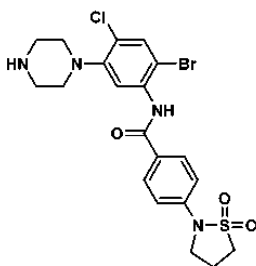


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 118, заменяя этанол на н-бутанол. ВЭЖХ/МС (Способ В): (ES+)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  = 647;  $R_t$  = 3,14 мин.

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



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

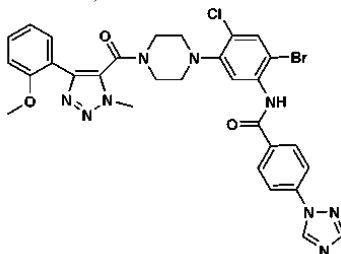


N-(4-хлор-2-бром-5-(пиперазин-1-ил)фенил)-4-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)бензамид получали по аналогии с препаратом О, заменяя продукт со стадии О1 на препарат А1 и 4-(N,N-диметиламино)бензоил хлорид на препарат W.

Стадия 120В.

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

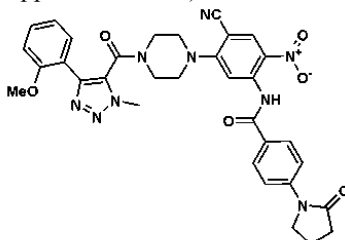
Пример 121. N-(2-Бром-4-хлор-5-(4-(4-(2-метоксифенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бензамид



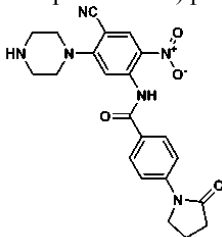
Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с примером 120, заменяя препарат W в стадии 120А на препарат Y.

ВЭЖХ/МС (Способ J): (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 678; R<sub>t</sub> = 1,77 мин.

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



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

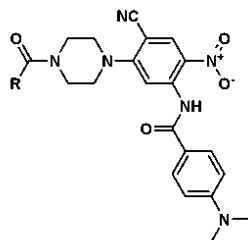


N-(4-Циано-2-нитро-5-(пиперазин-1-ил)фенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензамид получали по аналогии с препаратом О, заменяя продукт со стадии О1 на продукт со стадии AG2 для препарата AG и N,N-диметилбензоил хлорид на препарат АВ.

Стадия 122В.

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

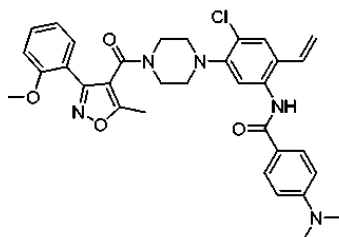
Примеры 123-124.



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

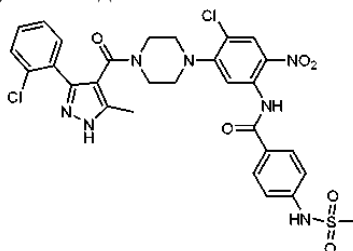
Пример 125. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-метоксифенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-винилфенил)-4-(диметиламино)бензамид



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)<sup>+</sup> = 600; R<sub>t</sub> = 1,88 мин.

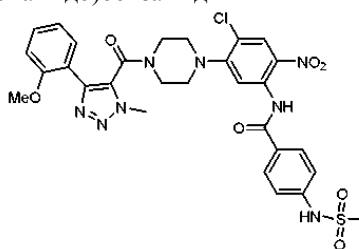
Пример 126. N-(4-Хлор-5-(4-(3-(2-хлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(метилсульфонамидо)бензамид



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)<sup>+</sup> = 670; R<sub>t</sub> = 1,76 мин.

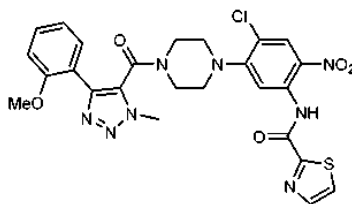
Пример 127. N-(4-Хлор-5-(4-(4-(2-метоксифенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)-4-(метилсульфонамидо)бензамид



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

ВЭЖХ/МС (Способ Н): (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 669; R<sub>t</sub> = 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<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 583; R<sub>t</sub> = 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 планшеты для анализа добавляли только клетки. Через 48 ч после инфицирования определялась вирусная репликация в присутствии ингибитора путем измерения активности вирусной нейраминидазы (NA) через активацию гашеной субстратной 2-(4-метилумбеллиферил)-α-D-N-ацетилнейраминовой кислоты (MUNANA). 5× раствор субстрата добавляли для обеспечения конечной концентрации 100 мкМ MUNANA, 50 мМ MES, 2 мМ CaCl<sub>2</sub> 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, Mangunegoro 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: + =  $EC_{50} < 10 \text{ мкМ}$ ; ++ =  $EC_{50} < 1 \text{ мкМ}$ ; +++ =  $EC_{50} < 0,1 \text{ мкМ}$

Таблица активности 2

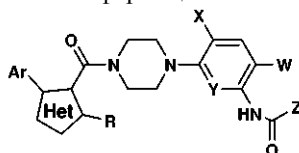
Пример	A/H5N1/Duck_MN	A/H5N1/Duck_PA	A/H5N1/Gull_PA
5	+++	+++	+++
8	++	+++	+++
11	++	+++	+++
13	++	++	+++
14	+++	++	+++
15	++	++	+++
77	++	++	+++
78	++	++	+++
93	++	++	+++

Обозначения: + =  $EC_{50} < 10$  мкМ; ++ =  $EC_{50} < 1$  мкМ; +++ =  $EC_{50} < 0,1$  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  $C_1$ - $C_4$  алкокси, -F, -Cl или гидроксила;

R представляет собой - $CH_3$  или - $CH_2F$ ;

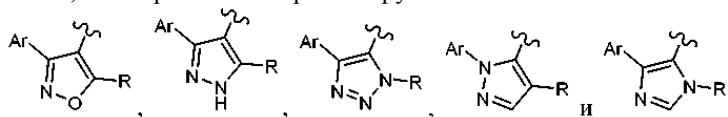
W представляет собой - $NO_2$ , -Cl, -Br, -CHO, - $CH_3$ , гидроксиметил, - $CH=CH_2$ , гидроксиминиметил или -CN;

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

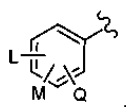
Y представляет собой -CH или -N и

Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_2$  алкила,  $C_1$ - $C_2$  алкокси, дифторметокси, трифторметил, фтор, нитро, циано, ди( $C_1$ - $C_2$ )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, бензодиоксол-5-ил, пиразин-2-ил или  $C_3$ - $C_4$  циклоалкил.

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

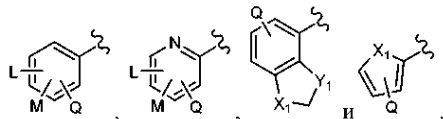


3. Соединение по п.1, в котором Ar представляет собой



в котором L представляет собой H, -F, -Cl, гидроксил или  $C_1$ - $C_4$  алкокси;

- М представляет собой H, -F, -Cl, гидроксил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси;  
 Q представляет собой H, -F, -Cl, гидроксил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси.  
 4. Соединение по п.3, в котором Ag представляет собой фенил.  
 5. Соединение по п.4, в котором Ag представляет собой фенил, замещенный гидроксилом.  
 6. Соединение по п.1, в котором W представляет собой -NO<sub>2</sub>, -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 Ag 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, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиламино или амидо;

M представляет собой H, галоген, циано, гидроксил, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиламино или амидо;

Q представляет собой H, галоген, циано, гидроксил, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиламино или амидо;

X<sub>1</sub> представляет собой O, NH, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, N-арил, S или CH<sub>2</sub> и

Y<sub>1</sub> представляет собой O, NH, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, N-арил, S или CH<sub>2</sub>.

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

11. Соединение по п.1, в котором R представляет собой -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>F.

12. Соединение по п.6, в котором W представляет собой -NO<sub>2</sub>, -Cl или -Br.

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

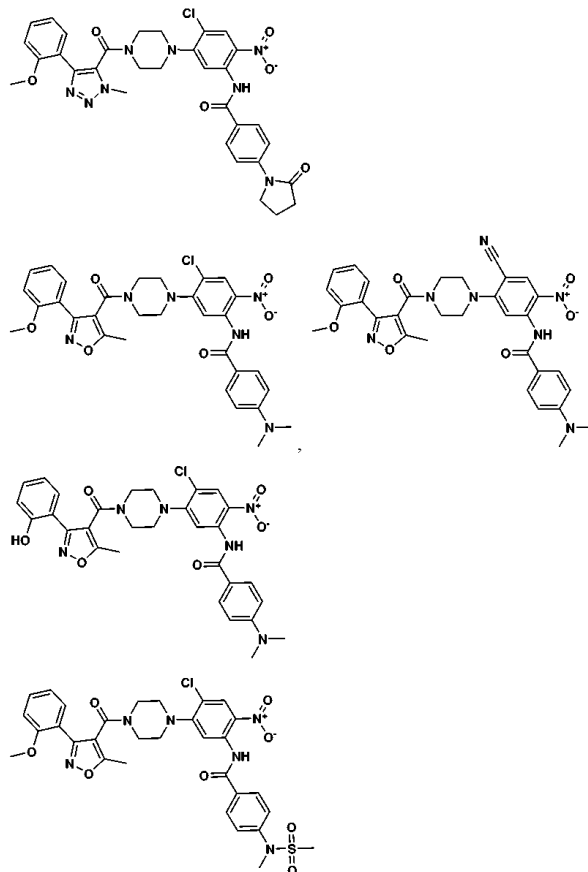
14. Соединение по п.8, в котором Y представляет собой -CH или -N.

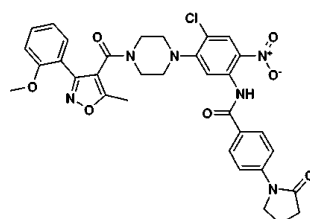
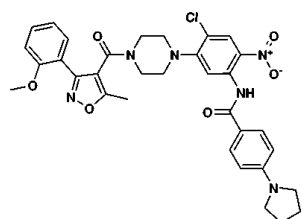
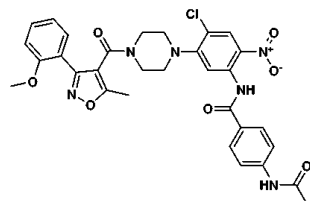
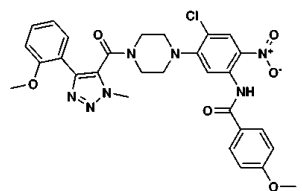
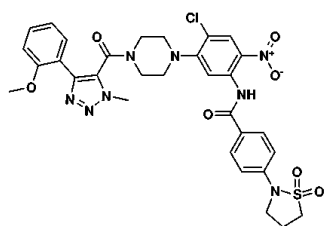
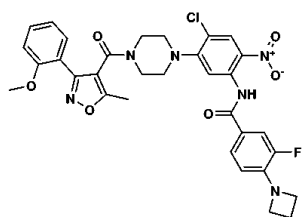
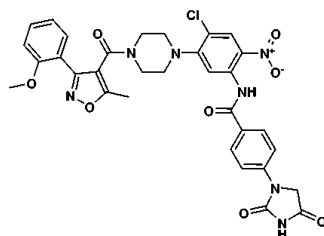
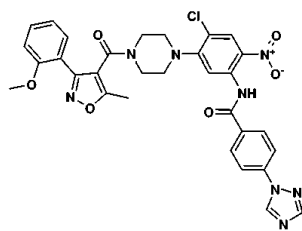
15. Соединение по п.11, в котором R представляет собой -CH<sub>3</sub>.

16. Соединение по п.12, в котором W представляет собой -NO<sub>2</sub> или -Br.

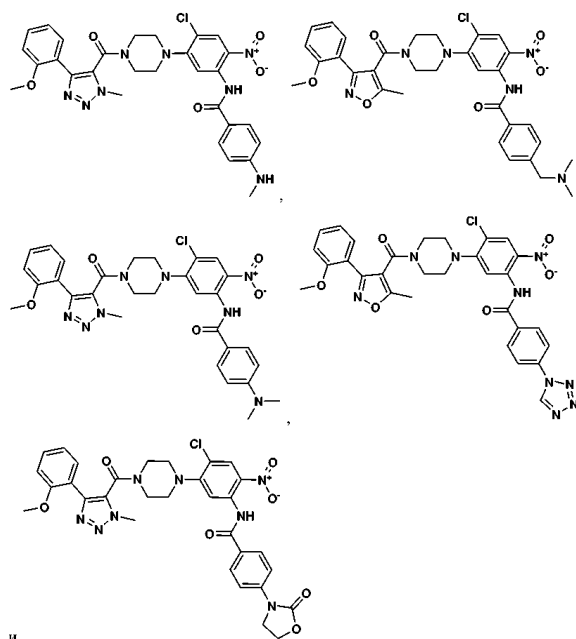
17. Соединение по п.14, в котором Y представляет собой -CH.

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.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2