



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009111113/04, 25.09.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.09.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
05.10.2006 US 60/828,325

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2010 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 10.01.2012 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2006/014185 A, 09.02.2006. WO 2007/040982 A, 12.04.2007. WO 2007/130824 A, 12.04.2007. RU 2008/141509 A, 20.06.2010.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **05.05.2009**

(86) Заявка РСТ:
IB 2007/002784 (25.09.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/041075 (10.04.2008)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

ИСААК Метвин (CA),
СЛАССИ Абдельмалик (CA),
ЭДВАРДС Луиза (CA),
ДАВ Питер (CA),
КСИН Тао (CA),
СТЕФАНАК Томислав (CA)

(73) Патентообладатель(и):

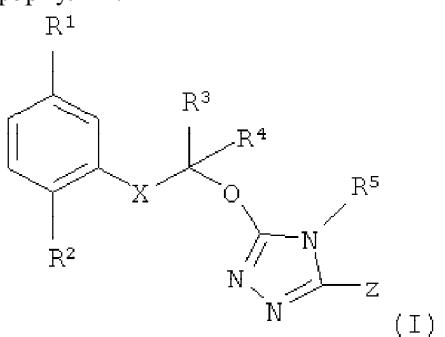
АстраЗенека АБ (SE)

R U 2 4 3 9 0 6 8 C 2

(54) МОДУЛЯТОРЫ MGLUR5

(57) Реферат:

Описываются новые соединения общей формулы I:



(где значения R^1-R^5 , X и Z определены в описании изобретения) фармацевтическая композиция, их содержащая, и применение данных соединений в качестве модуляторов MGLUR5 для ингибирования транзиторных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера или для лечения или предупреждения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

3 н. и 11 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2009111113/04, 25.09.2007

(24) Effective date for property rights:
25.09.2007

Priority:

(30) Priority:
05.10.2006 US 60/828,325

(43) Application published: 10.11.2010 Bull. 31

(45) Date of publication: 10.01.2012 Bull. 1

(85) Commencement of national phase: 05.05.2009

(86) PCT application:
IB 2007/002784 (25.09.2007)

(87) PCT publication:
WO 2008/041075 (10.04.2008)

Mail address:

191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",
pat.pov. A.V.Polikarpovu

(72) Inventor(s):

ISAAK Metvin (CA),
SLASSI Abdel'malik (CA),
EhDVARDs Luiza (CA),
DAV Piter (CA),
KSIN Tao (CA),
STEFANAK Tomislav (CA)

(73) Proprietor(s):

AstraZeneca AB (SE)

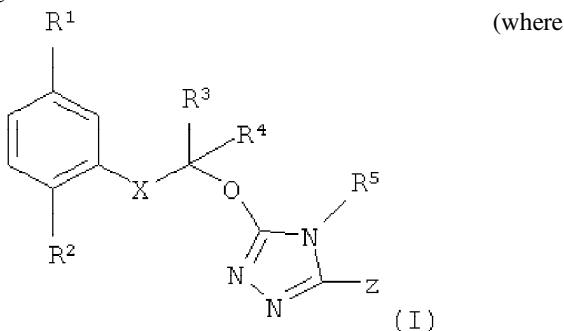
R U 2 4 3 9 0 6 8 C 2

(54) MGLUR5 MODULATORS

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: described are novel compounds of general formula I:



values R¹-R⁵, X and Z are defined in invention description), pharmaceutical composition, which contains them, and application of claimed compounds as MGLUR5 modulators for inhibition of transient relaxations of lower esophageal sphincter or for treatment or prevention of gastroesophageal reflux disease.

EFFECT: obtaining compounds for treatment or prevention of gastroesophageal reflux disease.

14 cl, 87 ex

R U 2 4 3 9 0 6 8 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, их применению
5 в терапии и фармацевтическим композициям, содержащим указанные новые
соединения.

Предшествующий уровень техники

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в
10 центральной нервной системе (ЦНС) млекопитающих. Глутамат оказывает свои
воздействия на центральные нейроны путем связывания с рецепторами
15 поверхности клеток и, таким образом, их активации. Эти рецепторы разделены
на два основных класса, ионотропные и метаботропные глутаматные
рецепторы, исходя из структурных особенностей рецепторных белков,
20 посредством которых рецепторы преобразуют сигналы в клетку, и
фармакологических профилей.

Метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR) представляют собой
рецепторы, сопряженные с белком G, которые активируют множество
25 внутриклеточных систем вторичных мессенджеров после связывания
глутамата. Активация mGluR в интактных нейронах млекопитающих вызывает
один или более чем один из следующих ответов: активацию фосфолипазы C;
30 повышение гидролиза фосфоинозитида (PI); высвобождение внутриклеточного
кальция; активацию фосфолипазы D; активацию или ингибирование
аденилциклизы; увеличение или уменьшение образования циклического
35 аденоzinмонофосфата (cAMP); активацию гуанилилциклизы; увеличение
образования циклического гуанозинмонофосфата (cGMP); активацию
фосфолипазы A₂; увеличение высвобождения арахидоновой кислоты и
40 повышение или снижение активности потенциалзависимых и управляемых
лигандами ионных каналов. Schoepp *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 14:13 (1993),
Schoepp, *Neurochem. Int.* 24:439 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology* 34:1

45

50

(1995), Bordi and Ugolini, *Prog. Neurobiol.* 59:55 (1999).

Восемь различных подтипов mGluR, обозначаемых от mGluR1 до mGluR8, идентифицированы молекулярным клонированием. Nakanishi, *Neuron* 13:1031 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology* 34:1 (1995), Knopfel *et al.*, *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995). Дополнительное разнообразие рецепторов возникает посредством экспрессии альтернативно сплайсированных форм некоторых подтипов mGluR. Pin *et al.*, *PNAS* 89:10331 (1992), Minakami *et al.*, *BBRC* 199:1136 (1994), Joly *et al.*, *J. Neurosci.* 15:3970 (1995).

Подтипы метаботропных глутаматных рецепторов можно подразделить на три группы, mGluR группы I, группы II и группы III, исходя из гомологии аминокислотной последовательности, систем вторичных мессенджеров, используемых рецепторами, и их фармакологических характеристик. mGluR группы I включают mGluR1, mGluR5 и их альтернативно сплайсированные варианты. Связывание агонистов с этими рецепторами приводит к активации фосфолипазы С и последующей мобилизации внутриклеточного кальция.

Неврологические, психиатрические и болевые расстройства

Попытки выяснить физиологические функции mGluR группы I позволяют предположить, что активация этих рецепторов вызывает возбуждение нейронов. Разнообразные исследования показали, что агонисты mGluR группы I могут вызывать постсинаптическое возбуждение после применения к нейронам в гиппокампе, коре головного мозга, мозжечке и таламусе, а также в других областях ЦНС. Данные показывают, что это возбуждение является следствием прямой активации постсинаптических mGluR, но также предположили, что происходит активация пресинаптических mGluR, приводящая к повышенному высвобождению нейротрансмиттера. Baskys, *Trends Pharmacol. Sci.* 15:92 (1992), Schoepp, *Neurochem. Int.* 24:439 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology* 34:1(1995), Watkins *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 15:33 (1994).

Метаботропные глутаматные рецепторы вовлечены в ряд нормальных процессов в ЦНС млекопитающих. Показано, что активация mGluR необходима для индукции длительной потенциации гиппокампа и длительной депрессии мозжечка. Bashir *et al.*, *Nature* 363:347 (1993), Bortolotto *et al.*, *Nature* 368:740 (1994), Aiba *et al.*, *Cell* 79:365 (1994), Aiba *et al.*, *Cell* 79:377 (1994). Также продемонстрирована роль активации mGluR в ноцицепции и аналгезии. Meller

et al., *Neuroreport* 4: 879 (1993), Bordi and Ugolini, *Brain Res.* 871:223 (1999).

Кроме того, предположили, что активация mGluR играет модуляторную роль во множестве других нормальных процессов, включая синаптическую передачу, развитие нейронов, апоптическую гибель нейронов, синаптическую пластичность, пространственное обучение, обонятельную память, центральный контроль сердечной деятельности, пробуждение, регуляцию моторики и регуляцию вестибулоокулярного рефлекса. Nakanishi, *Neuron* 13: 1031 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology* 34:1, Knopfel *et al.*, *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995).

Более того, предположили, что метаботропные глутаматные рецепторы группы I и mGluR5 в частности играют роли во множестве патофизиологических процессов и расстройств, оказывающих влияние на ЦНС. Они включают удар, травму головы, аноксические и ишемические повреждения, гипогликемию, эпилепсию, нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера, и боль. Schoepp *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 14:13 (1993), Cunningham *et al.*, *Life Sci.* 54:135 (1994), Hollman *et al.*, *Ann. Rev. Neurosci.* 17:31 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology* 34:1 (1995), Knopfel *et al.*, *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995), Spooren *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 22:331 (2001), Gasparini *et al.* *Curr. Opin. Pharmacol.* 2:43 (2002), Neugebauer *Pain* 98:1 (2002). Полагают, что многое в патологии этих состояний обусловлено избыточным возбуждением нейронов ЦНС, индуцированным глутаматом. Поскольку оказывается, что mGluR группы I увеличивают опосредованное глутаматом возбуждение нейронов с помощью постсинаптических механизмов и усиленного пресинаптического высвобождения глутамата, их активация, возможно, вносит вклад в патологию. Соответственно, селективные антагонисты mGluR рецепторов группы I могут быть терапевтически полезными, конкретно, в качестве нейропротективных агентов, аналгетиков или противосудорожных средств.

Недавние достижения в выяснении нейрофизиологических функций метаботропных глутаматных рецепторов в целом и группы I в частности определили эти рецепторы как перспективные мишени для лекарственных средств при терапии острых и хронических неврологических и психиатрических расстройств и хронических и острых болевых расстройств.

Желудочно-кишечные расстройства

Нижний пищеводный сфинктер (НПС) подвержен периодическому расслаблению. Как следствие, жидкость из желудка может проходить в пищевод, поскольку в такие моменты механический барьер временно утрачивается; и это событие далее называют “рефлюкс”.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является наиболее распространенным заболеванием верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Современная фармакотерапия стремится к уменьшению секреции кислоты желудочного сока или к нейтрализации кислоты в пищеводе. Полагали, что основной механизм, лежащий в основе рефлюкса, зависит от гипотонического нижнего пищеводного сфинктера. Однако, например, в Holloway & Dent 1990 *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* 19, pp. 517-535, показано, что большинство эпизодов рефлюкса происходит во время транзиторных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера (ТРНПС), то есть релаксаций, не инициируемых актами глотания. Также было показано, что у пациентов с ГЭРБ секреция кислоты желудочного сока обычно является нормальной.

Полагают, что новые соединения по настоящему изобретению полезны для ингибирования транзиторных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера (ТРНПС) и, таким образом, для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Хорошо известно, что определенные соединения могут оказывать нежелательные воздействия на реполяризацию сердца у человека, наблюдавшуюся в виде удлинения интервала QT на ЭКГ. В крайних случаях, это вызванное лекарственным средством удлинение интервала QT может привести к виду сердечной аритмии, названному Torsades de Pointes (TdP; Vandenberg et al. hERG K⁺ channels: friend and foe. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 240-246), приводя в конечном счете к желудочковой фибрилляции и внезапной смерти. Первичным явлением при этом синдроме является ингибирование этими соединениями быстрого компонента калиевого тока замедленного выпрямления (IKr). Соединения связываются с образующими отверстия альфа-субъединицами белка канала, проводящего этот ток – субъединицами, которые кодируются геном hERG человека (human ether-a-go-go-related gene). Поскольку IKr играет ключевую роль в реполяризации потенциала действия сердца, его ингибирование замедляет

реполяризацию, и это проявляется в виде удлинения интервала QT. Наряду с тем, что удлинение интервала QT не является безопасным само по себе, оно ведет к риску нежелательных сердечно-сосудистых воздействий, и у 5 небольшого процента людей оно может привести к TdP и перерождению в желудочковую фибрилляцию.

Соединения по настоящему изобретению в целом имеют низкую 10 активность по отношению к калиевому каналу, кодируемому hERG. В этом смысле, низкая активность по отношению к hERG *in vitro* указывает на низкую активность *in vivo*.

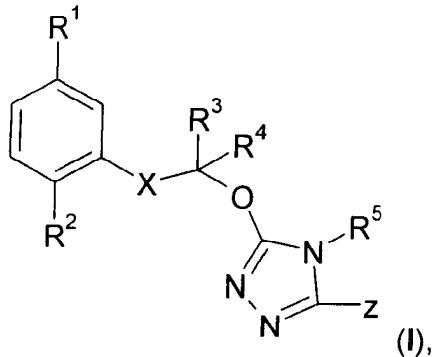
Также желательно, чтобы лекарственные средства обладали хорошей 15 метаболической стабильностью для увеличения их эффективности. Стабильность по отношению к микросомальному метаболизму человека *in vitro* указывает на стабильность по отношению к метаболизму *in vivo*.

По причине их физиологической и патофизиологической значимости, существует необходимость в новых сильнодействующих агонистах и 20 антагонистах mGluR, которые проявляют высокую селективность в отношении подтипов mGluR, в частности подтипа рецепторов группы I, наиболее 25 конкретно: mGluR5.

Задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить 30 соединения, проявляющие активность в отношении метаботропных глутаматных рецепторов (mGluR), в особенности, mGluR5 рецептора. В частности, соединения по настоящему изобретению являются соединениями преимущественно периферического действия, то есть имеют ограниченную 35 способность прохождения гематоэнцефалического барьера.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



где

R^1 выбран из группы, состоящей из метила, галогена и циано;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и фтора;

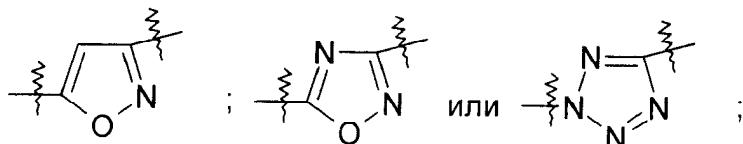
R^3 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_3 алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_3 алкила;

R^5 выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила и циклопропила;

X выбран из группы, состоящей из:

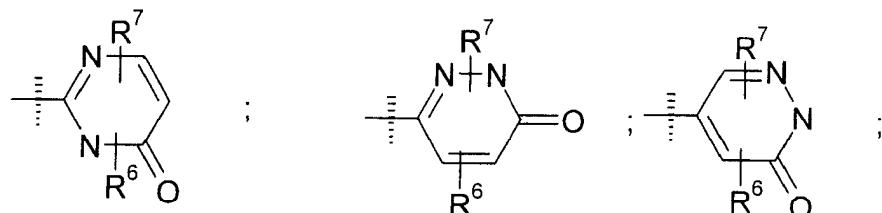
10



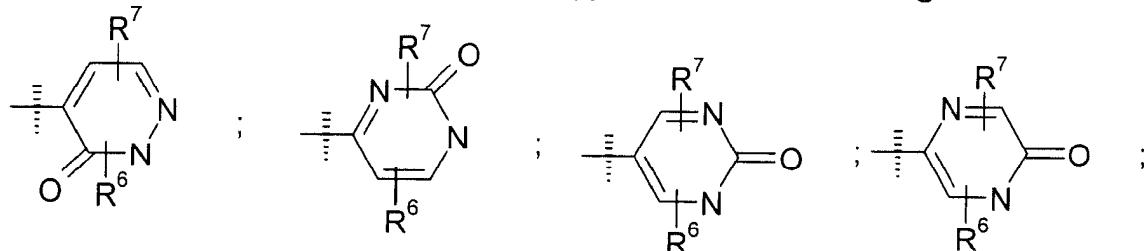
15

и Z выбран из группы, состоящей из:

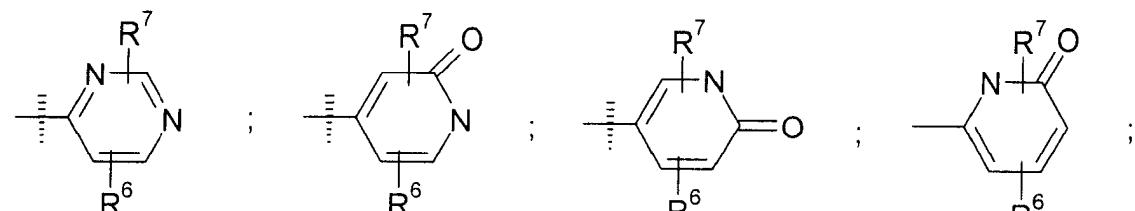
20



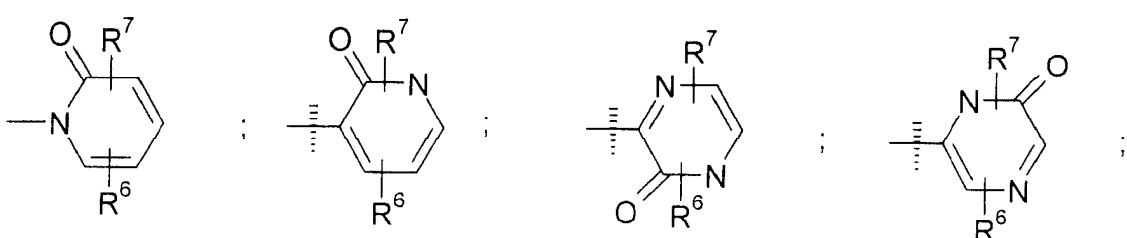
25



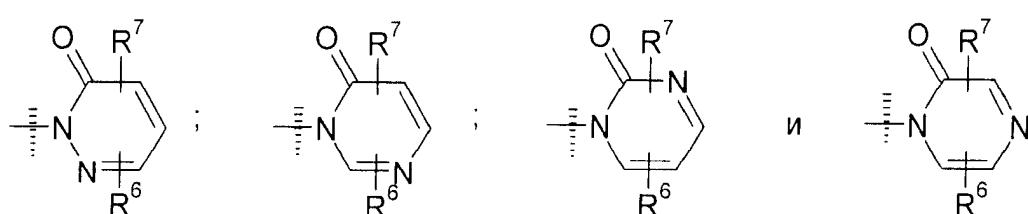
30



35



45



50

где

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеноалкила, C₁-C₃алкокси, C₁-C₃галогеноалкокси и галогена;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеноалкила, C₁-C₃алкокси, C₁-C₃галогеноалкокси и галогена;

а также его фармацевтически приемлемым солям, гидратам, изоформам, таутомерам и/или энантиомерам.

Другая задача этого изобретения заключается в том, чтобы предложить фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I вместе с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом.

Еще одной задачей изобретения является способ лечения или предотвращения неврологических и психиатрических расстройств, ассоциированных с глутаматной дисфункцией, у нуждающегося в таком лечении животного. Способ включает стадию введения животному терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтической композиции. Предпочтительно, животное является млекопитающим; более предпочтительно, является человеком.

Еще одной задачей изобретения является применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольваты для изготовления лекарственного средства для лечения любого из состояний, обсуждаемых в данном описании изобретения.

Другая задача изобретения заключается в предложении соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольваты для применения в терапии.

Кроме того, в изобретении предложены способы получения соединений формулы I. Общие и конкретные способы рассмотрены более подробно ниже.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение основано на обнаружении соединений, проявляющих активность в качестве фармацевтических средств, в частности, в качестве модуляторов метаботропных глутаматных рецепторов. Более конкретно, соединения по настоящему изобретению проявляют активность в качестве потенцирующих средств mGluR5 рецептора и полезны в терапии, в частности, для лечения неврологических и психиатрических расстройств,

ассоциированных с глутаматной дисфункцией.

Определения

Если не оговорено особо в рамках этого описания, номенклатура, использованная в этом описании, в основном следует примерам и правилам, установленным в *Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H*, Pergamon Press, Oxford, 1979 (которая включена здесь путем ссылок), для названий типичных химических структур и правил наименования химических структур. Название соединения, возможно, может быть сгенерировано с использованием программы химических наименований: ACD/ChemSketch, Version 5.09 и 9.04.

Термин "алкил", используемый в данном описании изобретения, означает углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от одного до шести атомов углерода, и включает метил, этил, пропил, изопропил, *трет*-бутил и тому подобные.

Термин "циклоалкил", используемый в данном описании изобретения, означает циклическую группу (которая может быть ненасыщенной), имеющую от трех до семи атомов углерода, и включает циклопропил, циклогексил, циклогексенил и тому подобные.

Термин "алкокси", используемый в данном описании изобретения, означает алcoxильный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющей от одного до шести атомов углерода, и включает метокси, этокси, пропилокси, изопропилокси, *трет*-бутокси и тому подобные.

Термин "галогено", используемый в данном описании изобретения, означает галоген и включает фторо, хлоро, бромо, йодо и тому подобные как в радиоактивной, так и в нерадиоактивной формах.

Термин "арил", используемый в данном описании изобретения, означает ароматическую группу, имеющую от пяти до двенадцати атомов, и включает фенил, нафтил и тому подобные.

Термин "гетероарил" означает ароматическую группу, включающую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, и включает группы пиридил, индолил, фурил, бензофурил, тиенил, бензотиенил, хинолил, оксазолил и тому подобные.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает или соль

присоединения кислоты или основную соль присоединения, которая совместима с лечением пациентов.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" представляет собой любую нетоксичную соль присоединения органической или неорганической кислоты основных соединений, представленных формулой I, или любого из промежуточных соединений. Иллюстративные неорганические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают соляную, бромистоводородную, серную и фосфорную кислоту и кислые соли металлов, такие как моногидроортфосфат натрия и гидросульфат калия. Иллюстративные органические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают моно-, ди- и трикарбоновые кислоты. Иллюстрацией таких кислот являются, например, уксусная, гликолевая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, глутаровая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, бензойная, гидроксибензойная, фенилуксусная, коричная, салициловая, 2-феноксибензойная, *p*-толуолсульфоновая кислота и другие сульфоновые кислоты, такие как метансульфоновая и 2-гидроксизетансульфоновая кислота. Могут быть образованы соли или моно- или ди-кислоты, и такие соли могут существовать или в гидратированной, или в сольватированной, или в по существу безводной форме. Обычно соли присоединения кислоты таких соединений более растворимы в воде и различных гидрофильных органических растворителях, и обычно проявляют более высокие температуры плавления по сравнению с формами их свободных оснований. Критерии выбора подходящей соли будут известны специалисту в данной области техники. Другие фармацевтически неприемлемые соли, например оксалаты, могут быть использованы, например, при выделении соединений формулы I для лабораторного применения или для последующего превращения в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

"Фармацевтически приемлемая основная соль присоединения" представляет собой любую нетоксичную соль присоединения органического или неорганического основания кислых соединений, представленных формулой I, или любого из промежуточных соединений. Иллюстративные неорганические основания, которые образуют подходящие соли, включают гидроксиды лития,

натрия, калия, кальция, магния или бария. Иллюстративные органические основания, которые образуют подходящие соли, включают алифатические, алициклические или ароматические органические амины, такие как метиламин, 5 триметиламин и николин, или аммиак. Выбор подходящей соли может иметь важное значение: чтобы сложноэфирная функциональная группа, если она существует где-нибудь в другом месте молекулы, не гидролизовалась. Критерии 10 выбора подходящей соли будут известны специалисту в данной области техники.

Термин "сольват" означает соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I, где молекулы подходящего растворителя включены в кристаллическую решетку. Подходящий растворитель является физиологически приемлемым при введении дозы сольвата. Примерами подходящих растворителей являются этанол, вода и 15 тому подобные. Когда растворителем является вода, молекула называется 20 гидратом.

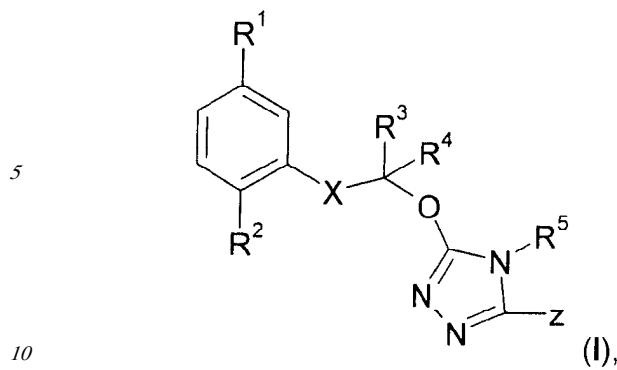
Термин "лечить" или "лечение" означает смягчить симптомы, устранить причину симптомов или на временной или на постоянной основе, или 25 предотвратить или замедлить появление симптомов указанного расстройства или состояния.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество 30 соединения, которое является эффективным при лечении указанного расстройства или состояния.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает нетоксичный растворитель, диспергирующий агент, эксципиент, адьювант или другой 35 материал, который смешивают с активным ингредиентом для обеспечения образования фармацевтической композиции, то есть лекарственной формы, допускающей введение пациенту. Одним примером такого носителя является 40 фармацевтически приемлемое масло, обычно используемое для парентерального введения.

Соединения

Соединения по изобретению в целом соответствуют формуле I:



где

R^1 выбран из группы, состоящей из метила, галогена и циано;

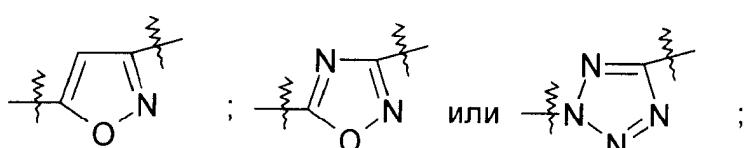
15 R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и фтора;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_3 алкила;

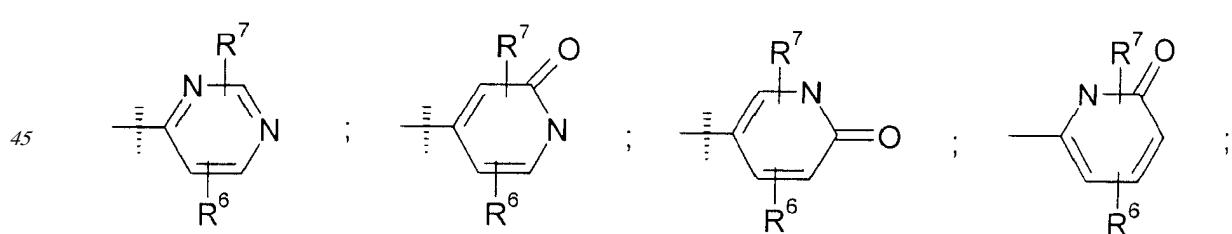
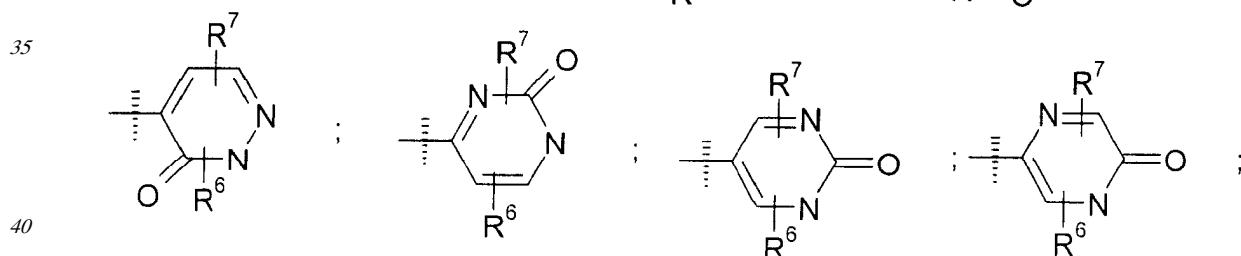
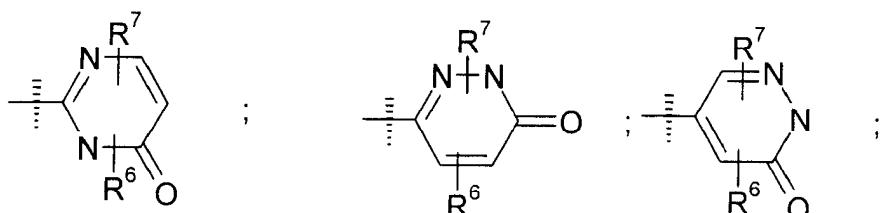
R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_3 алкила;

20 R^5 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила и циклопропилы;

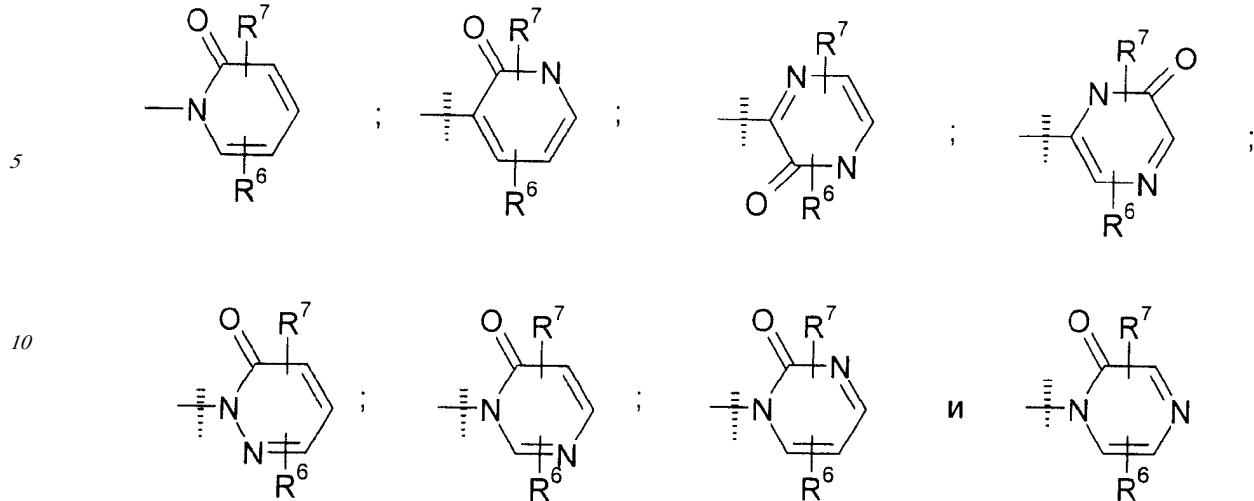
X выбран из группы, состоящей из:



и Z выбран из группы, состоящей из:



50



R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеноалкила, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеноалкокси и галогена;

20 R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеноалкила, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеноалкокси и галогена;

25 также как и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, изоформы, таутомеры и/или энантиомеры.

В конкретных воплощениях R^1 выбран из группы, состоящей из хлоро, циано и метила.

30 В дополнительном воплощении, R^2 представляет собой водород.

В дополнительном воплощении, R^3 представляет собой метил.

35 В дополнительном воплощении, R^3 представляет собой C_1 - C_3 алкил и R^4 представляет собой водород.

В дополнительном воплощении, R^3 представляет собой C_1 - C_3 алкил и R^4 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

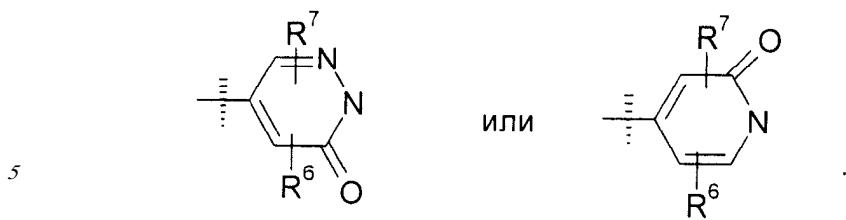
40 В дополнительном воплощении, R^4 представляет собой Н.

В дополнительном воплощении, R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил. В дополнительном воплощении, R^5 представляет собой метил.

45 В дополнительном воплощении, R^6 представляет собой метил. В дополнительном воплощении, R^6 представляет собой водород.

В дополнительном воплощении, R^7 представляет собой водород. В дополнительном воплощении, R^7 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

50 В дополнительном воплощении, Z представляет собой



10 В формуле I, приведенной выше, X может присутствовать в любой из двух возможных ориентаций.

15 Другим воплощением является фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы I в качестве активного ингредиента в ассоциации с одним или более фармацевтически приемлемыми разбавителями, эксципиентами и/или инертными носителями.

20 Другие воплощения, как описано более подробно ниже, относятся к соединению формулы I для применения в терапии, в лечении расстройств, опосредованных mGluR5, в изготовлении лекарственного средства для лечения расстройств, опосредованных mGluR5.

25 Кроме того, другие воплощения относятся к способу лечения расстройств, опосредованных mGluR5, включающему введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

30 В другом воплощении, предложен способ ингибирования активации mGluR5 рецепторов, включающий лечение клетки, содержащей указанный рецептор, эффективным количеством соединения формулы I.

35 Соединения по настоящему изобретению полезны в терапии, в частности, для лечения неврологических, психиатрических, болевых и желудочно-кишечных расстройств.

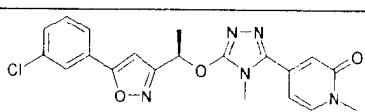
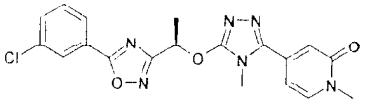
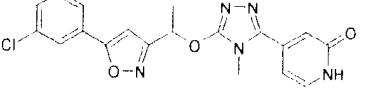
40 Специалистам в данной области техники будет также понятно, что некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в сольватированных, например гидратированных, а также несолватированных формах. Более того, будет понятно, что настоящее изобретение охватывает 45 все такие сольватированные формы соединений формулы I.

Соли соединений формулы I также находятся в пределах объема изобретения. Обычно фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению получают, используя стандартные методики, хорошо

известные в данной области техники, например, взаимодействием достаточно основного соединения, например алкиламина, с подходящей кислотой, например HCl, уксусной кислотой или метансульфоновой кислотой, с получением соли с физиологически приемлемым анионом. Также является возможным получение соответствующей соли щелочного металла (такого как натрий, калий ли литий) или щелочно-земельного металла (такого как кальций) обработкой соединения по настоящему изобретению, имеющего подходящий кислый протон, такого как карбоновая кислота или фенол, одним эквивалентом гидроксида или алкоксида (такого как этоксид или метоксид) щелочного металла или щелочно-земельного металла или подходящим основным органическим амином (таким как холин или меглумин) в водной среде с последующим осуществлением традиционных способов очистки. Кроме того, четвертичные аммониевые соли могут быть получены добавлением алкилирующих агентов, например, к нейтральным аминам.

В одном воплощении настоящего изобретения соединение формулы I может быть превращено в его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в частности, соль присоединения кислоты, такую как гидрохлорид, гидробромид, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, метансульфонат или *p*-толуолсульфонат.

Конкретные примеры по настоящему изобретению включают соединения 36.1-38.7, приведенные в следующей ниже таблице, их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, оптические изомеры и их комбинации:

Пример №	Структура	Название
36.1		4-(5-{(1R)-1-[5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он
36.2		4-(5-{(1R)-1-[5-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он
37.1		4-(5-{1-[5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2(1Н)-он

37.2		4-(5-{[5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил]метокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2(1Н)-он
37.3		4-(5-{[(1R)-1-[5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2(1Н)-он
38.1		4-(5-{[(1R)-1-[5-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2(1Н)-он
38.2		4-(5-{[(1R)-1-[2-(3-хлорфенил)-2Н-тетразол-5-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2(1Н)-он
38.3		5-(5-{[(1R)-1-[2-(3-хлорфенил)-2Н-тетразол-5-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридаzin-3(2Н)-он
38.4		5-(5-{[(1R)-1-[5-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридаzin-3(2Н)-он
38.5		5-(5-{[(1R)-1-[5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридаzin-3(2Н)-он
38.6		5-(4-метил-5-{[(1R)-1-[2-(3-метилфенил)-2Н-тетразол-5-ил]этокси}-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридаzin-3(2Н)-он
38.7		5-(4-метил-5-{[(1R)-1-[5-(3-метилфенил)изоксазол-3-ил]этокси}-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридаzin-3(2Н)-он

Фармацевтическая композиция

Соединения по настоящему изобретению могут быть изготовлены в традиционных фармацевтических композициях, содержащих соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в ассоциации с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом. Фармацевтически приемлемые носители могут быть или твердыми, или

жидкими. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, дисперсные гранулы, капсулы, облатки и суппозитории, но не ограничиваются ими.

5 Твердый носитель может представлять собой одно или более веществ, которые также могут действовать в качестве разбавителей, корригентов, солюбилизаторов, смазывающих веществ, сусpendирующих агентов, 10 связующих веществ или разрыхлителей таблеток. Твердый носитель также может представлять собой инкапсулирующий материал.

15 В порошках носитель представляет собой мелко измельченное твердое вещество, которое находится в смеси с мелко измельченным соединением по изобретению или активным компонентом. В таблетках активный компонент смешан в подходящих пропорциях с носителем, имеющим необходимые связующие свойства, и спрессован до желаемых формы и размера.

20 Для приготовления суппозиторных композиций легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот и масла какао, сначала расплавляют и в нем диспергируют активный ингредиент, например, путем перемешивания. 25 Затем расплавленную гомогенную смесь вливают в формы подходящего размера и позволяют охладиться и затвердеть.

30 Подходящие носители включают карбонат магния, стеарат магния, тальк, лактозу, сахар, пектин, декстрин, крахмал, трагакант, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, легкоплавкий воск, масло какао и тому подобные, но не ограничиваются ими.

35 Термин композиция также предназначен для включения композиции активного компонента с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, предусматривающей капсулу, в которой активный компонент (с другими носителями или без них) окружен носителем, который таким образом находится 40 с ним в ассоциации. Аналогичным образом включены облатки.

45 Таблетки, порошки, облатки и капсулы могут быть использованы в качестве твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения.

50 Композиции в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии. Например, стерильные водные или водно-пропиленгликоловые растворы активных соединений могут представлять собой жидкые препараты,

подходящие для парентерального введения. Жидкие композиции также могут быть изготовлены в растворе в водно-полиэтиленгликоловом растворе.

Водные растворы для перорального введения могут быть приготовлены растворением активного компонента в воде и добавлением, по желанию, подходящих красителей, корригентов, стабилизаторов и загустителей. Водные суспензии для перорального применения могут быть приготовлены диспергированием мелко измельченного активного компонента в воде вместе с вязким материалом, таким как природные и синтетические смолы, полимеры, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, и другими суспендирующими агентами, известными в области изготовления фармацевтических препаратов. Типичные композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать один или более красителей, подсластителей, корригентов и/или консервантов.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет содержать от примерно 0,05% масс. (процент по массе) до примерно 99% масс. или от примерно 0,10% масс. до 50% масс. соединения по изобретению; при этом основой для всех процентов по массе является суммарная масса композиции.

Терапевтически эффективное количество для осуществления настоящего изобретения может быть определено средним специалистом в данной области техники с использованием известных критериев, включающих возраст, массу и реакцию индивидуального пациента, и осмыслено в контексте заболевания, которое лечат или которое предотвращают.

Медицинское применение

Соединения по настоящему изобретению полезны в лечении состояний, ассоциированных с возбуждающей активацией mGluR5 и для ингибирования повреждения нейронов, вызванного возбуждающей активацией mGluR5. Эти соединения можно применять для того, чтобы вызвать ингибиторный эффект в отношении mGluR5 у млекопитающих, включая человека.

Рецепторы mGluR группы I, включая mGluR5, обладают высокой экспрессией в центральной и периферической нервной системах и в других тканях. Таким образом, ожидают, что соединения по изобретению хорошо подходят для лечения расстройств, опосредованных mGluR5, таких как острые

и хронические неврологические и психиатрические расстройства, желудочно-кишечные расстройства и хронические и острые болевые расстройства.

Изобретение относится к соединениям формулы I, как определено выше, для применения в терапии.

Изобретение относится к соединениям формулы I, как определено выше, для применения в лечении расстройств, опосредованных mGluR5.

Изобретение относится к соединениям формулы I, как определено выше, для применения в лечении болезни Альцгеймера, старческой деменции, деменции, вызванной СПИДом, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, хореи Хантингтона, мигрени, эпилепсии, шизофрении, депрессии, тревоги, острой тревоги, офтальмологических расстройств, таких как ретинопатии, диабетические ретинопатии, глаукома, слуховых невропатических расстройств, таких как звон в ушах, невропатий, вызванных химиотерапией, постгерпетической невралгии и тригеминальной невралгии, толерантности, зависимости, синдрома ломкой X-хромосомы, аутизма, умственной отсталости, шизофрении и синдрома Дауна.

Изобретение относится к соединениям формулы I, как определено выше, для применения в лечении боли, связанной с мигренью, воспалительной боли, невропатических болевых расстройств, таких как диабетические невропатии, артрит и ревматоидные заболевания, поясничной боли, послеоперационной боли и боли, ассоциированной с различными состояниями, включая рак, стенокардию, почечную или печеночную колику, менструацию, мигрень и подагру.

Изобретение относится к соединениям формулы I, как определено выше, для применения в лечении удара, травмы головы, аноксических и ишемических повреждений, гипогликемии, сердечно-сосудистых заболеваний и эпилепсии.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы I, как определено выше, в изготовлении лекарственного средства для лечения расстройств, опосредованных рецепторами mGluR группы I, и любого расстройства из перечисленных выше.

Одно из воплощений изобретения относится к применению соединения формулы I в лечении желудочно-кишечных расстройств.

Другое воплощение изобретения относится к применению соединения

формулы I для изготовления лекарственного средства для ингибирования транзиторных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера, для лечения ГЭРБ, для предотвращения гастроэзофагеального рефлюкса, для лечения регургитации, для лечения астмы, для лечения ларингита, для лечения заболевания легких, для терапии остановки в весе, для лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) и для лечения функциональной диспепсии (ФД).

Другое воплощение настоящего изобретения относится к применению соединения формулы I для лечения гиперактивного мочевого пузыря или недержания мочи.

Формулировка "ТРНПС", транзиторные релаксации нижнего пищеводного сфинктера, определена здесь в соответствии с *Mittal, R.K., Holloway, R.H., Penagini, R., Blackshaw, L.A., Dent, J., 1995; Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 109, pp. 601-610.*

Формулировка "рефлюкс" определена здесь как жидкость из желудка, способная пройти в пищевод, поскольку механический барьер в такие моменты временно утрачивается.

Формулировка "ГЭРБ", гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, определена здесь в соответствии с *van Heerwarden, M.A., Smout A.J.P.M., 2000; Diagnosis of reflux disease. Baillière's Clin. Gastroenterol. 14, pp. 759-774.*

Соединения формулы I, приведенные выше, полезны для лечения или предотвращения ожирения или избыточного веса (например, активации потери веса и поддержания потери веса), предотвращения или инверсии увеличения веса (например, возобновления симптомов после отмены лечения; индуцированного лекарством или после остановки курения), для модуляции аппетита и/или сытости, для пищевых расстройств (например, компульсивного переедания, анорексии, булимии и компульсивности) и различных стремлений (к медикаментам, табаку, алкоголю, любым вызывающим аппетит питательным макроэлементам или несущественным пищевым продуктам).

В изобретении также предложен способ лечения расстройств, опосредованных mGluR5, и любого расстройства из перечисленных выше у пациента, страдающего от указанного состояния или имеющего риск возникновения указанного состояния, включающий введение пациенту

эффективного количества соединения формулы I, как определено выше.

Дозу, необходимую для терапевтического или профилактического лечения конкретного расстройства, обязательно будут варьировать в зависимости от организма хозяина, которого лечат, пути введения и тяжести заболевания, подлежащего лечению.

В контексте настоящего описания термины "терапия" и "лечение" включают предотвращение или профилактику, если нет конкретных указаний на противоположное. Термины "терапевтический" и "терапевтически" следует толковать соответственно.

В этом описании, если не оговорено особо, термин "антагонист" и "ингибитор" будет означать соединение, которое любыми путями, частично или полностью, блокирует путь передачи сигнала, приводя к получению ответа посредством лиганда.

Термин "расстройство", если не оговорено особо, означает любое состояние и заболевание, ассоциированное с активностью метаботропных глутаматных рецепторов.

Немедицинское применение

Соединения формулы I, а также соли и гидраты таких соединений, кроме применения в терапевтической медицине, полезны в качестве фармакологических инструментов при разработке и стандартизации *in vitro* и *in vivo* тест-систем для оценки воздействий ингибиторов активности, связанной с mGluR, на лабораторных животных, таких как кошки, собаки, кролики, обезьяны, крысы и мыши, как части поиска новых терапевтических агентов.

Способы получения

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложены способы получения соединений формулы I или их солей или гидратов. Способы получения соединений по настоящему изобретению описаны здесь.

Во всем следующем описании таких способов следует понимать, что там, где это подходит, к различным реагентам и промежуточным соединениям могут быть добавлены подходящие защитные группы и впоследствии удалены способом, который будет легко понятен специалисту в области органического синтеза. Стандартные методики использования таких защитных групп, а также примеры подходящих защитных групп описаны, например, в "Protective Groups

in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999). Также следует понимать, что превращение группы или заместителя в другую группу или заместитель посредством химического воздействия можно проводить с любым промежуточным или конечным продуктом в ходе синтеза в направлении конечного продукта, в котором возможный вид превращения ограничен только специфической несовместимостью других имеющихся в молекуле функциональных групп на такой стадии с условиями или реагентами, используемыми в этом превращении. Такие специфические несовместимости и способы их обхода путем осуществления подходящих превращений и стадий синтеза в соответствующем порядке будут легко понятны специалисту в области органического синтеза. Примеры превращений приведены ниже, и следует понимать, что описанные превращения не ограничиваются только родовыми группами или заместителями, для которых превращения поясняются примерами. Ссылки на другие подходящие превращения и их описания приведены в "Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations" R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). Ссылки на другие подходящие реакции и их описания приведены в руководствах по органической химии, например, "Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992) или "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994). Методики очистки промежуточных соединений и конечных продуктов, включают, например, хроматографию с прямой и обращенной фазами на колонке или поворачивающейся пластинке, перекристаллизацию, дистилляцию и экстракцию жидкость-жидкость или твердая фаза-жидкость, которые будут легко понятны специалисту в данной области техники. Определения заместителей и групп являются такими, как в формуле I за исключением тех случаев, когда они определены иначе. Термин "комнатная температура" и "температура окружающей среды" будет означать, если не оговорено особо, температуру между 16 и 25°C.

Термин "дефлегмация" будет означать, если не оговорено особо, со ссылкой на используемый растворитель, температуру в точке кипения указанного растворителя или выше.

Сокращения

атм. атмосфера

50

	водн.	водный
	BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
5	Вос	трет-бutoксикарбонил
	CDI	N,N'-карбонилдиimidазол
	DCC	N,N-дициклогексилкарбодииimid
	DCM	дихлорметан
10	DBU	диаза(1,3)бицикло[5.4.0]ундекан
	DEA	N,N-дизопропилэтиламин
	DIBAL-H	гидрид дизобутилалюминия
15	DIC	N,N'-дизопропилкарбодииimid
	DMAP	N,N-диметил-4-аминопиридин
	DMF	диметилформамид
20	DMSO	диметилсульфоксид
	DPPF	дифенилфосфиноферроцен
	EDCI	гидрохлорид N-[3-(диметиламино)пропил]-N"-этилкарбодииимида
	EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодииimid
25	Et ₂ O	диэтиловый эфир
	EtOAc	этилацетат
	EtOH	этанол
30	EtI	йодэтан
	Et	этил
	Fmoc	9-флуоренилметилоксикарбонил
35	ч	час(ы)
	HetAr	гетероарил
	HOBt	N-гидроксибензотриазол
40	HBTU	гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметил-урония
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	LAH	алюмогидрид лития
45	ЖХ-МС	ВЭЖХ – масс-спектрометрия
	MCPBA	m-хлорпербензойная кислота
	MeCN	ацетонитрил
50	MeOH	метанол

	МИН	минуты
	MeI	йодметан
5	MeMgCl	метилмагнийхлорид
	Me	метил
10	n-BuLi	1-бутиллитий
	NaOAc	ацетат натрия
15	ЯМР	ядерный магнитный резонанс
	NMP	N-метилпирролидинон
	n-BuLi	1-бутиллитий
20	o.n.	в течение ночи
	КТ	комнатная температура
	TEA	триэтиламин
25	THF	тетрагидрофуран
20	n-Bu	нормальный бутил
	OMs	сложный эфир мезилат или метансульфонат
	OTs	сложный эфир тозилат, толуолсульфонат или 4-метилбензолсульфонат
30	PCC	хлорхромат пиридиния
	PPTS	p-толуолсульфонат пиридиния
35	TBAF	фторид тетрабутиламмония
	TCX	тонкослойная хроматография
	pTsOH	p-толуолсульфоновая кислота
40	ТФЭ	твердофазная экстракция (обычно с силикагелем для мини-хроматографии)
	насыщ.	насыщенный

Общие пути синтеза 1,2,4-оксадиазольных соединений формулы I

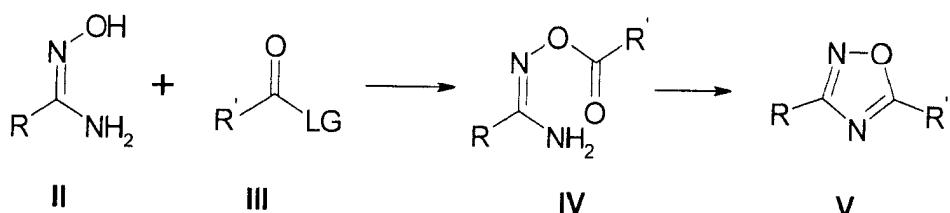


Схема 1

Соединение формулы I, где X представляет собой 1,2,4-оксадиазол (V), может быть получено посредством циклизации соединения формулы IV, которое, в свою очередь, может быть образовано из соответствующим образом активированного соединения формулы III совместно с соединением формулы II.

Соединения формулы II могут быть получены из подходящего нитрила. Соединение формулы III может быть активировано следующими неограничивающими путями: 1) в виде хлорангидрида, образованного из кислоты с использованием подходящего реагента, такого как оксалихлорид или тионилхлорид; 2) в виде ангидрида или смешанного ангидрида, образованного вследствие обработки реагентом, таким как алкилхлорформиат; 3) с использованием традиционных методов активации кислот в реакциях амидного сочетания, таких как EDCI с HOBr или солями урония, подобными HBTU; 4) в виде сложного алкилового эфира, когда гидроксиамидин депротонируют, используя сильное основание, подобное трет-бутоксиду натрия или гидриду натрия, в растворителе, таком как этанол или толуол, при повышенных температурах (50-110°C).

Это превращение соединений II и III в соединения типа V может быть осуществлено в виде двух последовательных стадий через выделенное промежуточное соединение типа IV, как описано выше; или циклизация промежуточного соединения, образованного *in situ*, может происходить самопроизвольно во время образования сложного эфира. Образования сложного эфира IV можно достичь, используя подходящий аprotонный растворитель, такой как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид или толуол, возможно с подходящим органическим основанием, таким как триэтиламин, диизопропилэтиламин и тому подобные, или неорганическим основанием, таким как бикарбонат натрия или карбонат калия. Циклизацию соединений формулы IV с получением оксадиазола можно проводить, используя неочищенный сложный эфир с выпариванием и замещением растворителя высококипящим растворителем, таким как DMF, или с водной экстракцией с получением полуочищенного материала, или используя материал, очищенный стандартными хроматографическими методами. Циклизация может быть выполнена путем обычного нагревания или нагревания микроволновым излучением (100-180°C) в подходящем растворителе, таком как

пиридин или *N,N*-диметилформамид, или путем использования метода при более низких температурах, применяя реагенты, подобные фториду тетрабутиламмония в тетрагидрофуране, или любым другим подходящим методом, известном в литературе.

Дополнительные примеры реакций, описанных выше, можно найти в Poulain et al., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1495-98, Ganglott et al., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1441-43, и Mathvink et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1869-74, которые включены в данное описание изобретения в виде ссылок.

Синтез нитрилов и кислот для использования в получении соединений формулы I

Арилнитрилы доступны множеством способов, включая цианирование арилгалогенида или трифлата в условиях палладиевого или никелевого катализа с использованием подходящего цианидного источника, такого как цианид цинка, в подходящем растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид. Соответствующая кислота доступна из нитрила посредством гидролиза или в кислых, или в щелочных условиях в подходящем растворителе, таком как водные спирты. Арилкислоты также доступны из множества других источников, включая обмен йод- или бром-литий с последующим захватом CO₂ с непосредственным получением кислоты.

Карбоновые кислоты могут быть превращены в первичные амиды любым методом, совместимым с активацией кислоты, включая метод через образование хлорангидрида или смешанного ангидрида с последующим захватом любым источником амиака, включая хлорид аммония в присутствии подходящего основания, гидроксид аммония, раствор амиака в метаноле или раствор амиака в апротонном растворителе, таком как диоксан. Это амидное промежуточное соединение может быть превращено в нитрил с использованием множества реагентов дегидратации, таких как оксалилхлорид или тионилхлорид. Эта последовательность реакций для превращения кислоты в нитрил также может быть использована для неароматических кислот, включая подходящим образом защищенные аминокислотные производные. Подходящей защитной группой для амина в аминокислоте или в удаленном положении любого другого кислотного исходного материала может быть любая группа, которая устраняет основность и нуклеофильность аминной функциональной

группы, включая такую карбаматную защитную группу, как Вос.

Некоторые кислоты получают более легким способом, используя преимущество аналогов, имеющихся в продаже. Например, 6-метилпиридин-4-карбоновую кислоту получают дехлорированием 2-хлор-6-метилпиридин-4-карбоновой кислоты. Определенные типы замещенных фтор-бензонитрилов и бензойных кислот доступны из бром-дифтор-бензола посредством замещения одной группы фтора подходящим нуклеофилом, таким как имидазол, в присутствии основания, такого как карбонат калия, в совместимом растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид, при повышенных температурах (80-120°C) в течение длительных периодов времени. Группа брома может быть впоследствии преобразована в кислотную или нитрильную, как описано выше.

1,3-Дизамещенные и 1,3,5-тризамещенные бензойные кислоты и бензонитрилы могут быть получены, используя преимущества легко доступных замещенных производных изофталевой кислоты. Моногидролиз дизфира делает возможной селективную реакцию кислоты с множеством реагентов, в основном активирующих агентов, таких как тионилхлорид, оксалилхлорид или изобутилхлорформиат и тому подобные. Ряд продуктов доступен из активированной кислоты. Кроме первичного амида, используемого для образования нитрила путем дегидратации, как описано выше, восстановление до гидроксиметильного аналога может быть осуществлено с использованием смешанного ангидрида или хлорангидрида и множества восстановителей, таких как боргидрид натрия, в совместимом растворителе, таком как тетрагидрофуран. Гидроксиметильное производное далее может быть восстановлено до метильного аналога путем каталитического гидрирования с подходящим источником катализатора, таким как палладий на углероде, в подходящем растворителе, таком как этанол. Гидроксиметильная группа также может быть использована в любой реакции, подходящей для бензильных спиртов, такой как ацилирование, алкилирование, превращение в галоген и тому подобные. Галогенметилбензойные кислоты этого типа, когда не являются коммерчески доступными, также могут быть получены в результате бромирования метильного производного. Эфиры, полученные алкилированием гидроксиметильных производных, также могут быть получены из

галогенметиларилбензоатных производных взаимодействием с подходящим спиртом с использованием подходящего основания, такого как карбонат калия или гидроксид натрия, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или спирт. Если присутствуют другие заместители, то они также могут быть использованы в обычных реакциях превращений. Обработка анилинов кислотой и нитритом натрия может привести к получению диазониевой соли, которая может быть превращена в галогенид, такой как фторид, с использованием тетрафторборной кислоты. Фенолы взаимодействуют с алкилирующими агентами в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия, с образованием ароматических эфиров.

Образование изоксазольного предшественника соединений формулы I

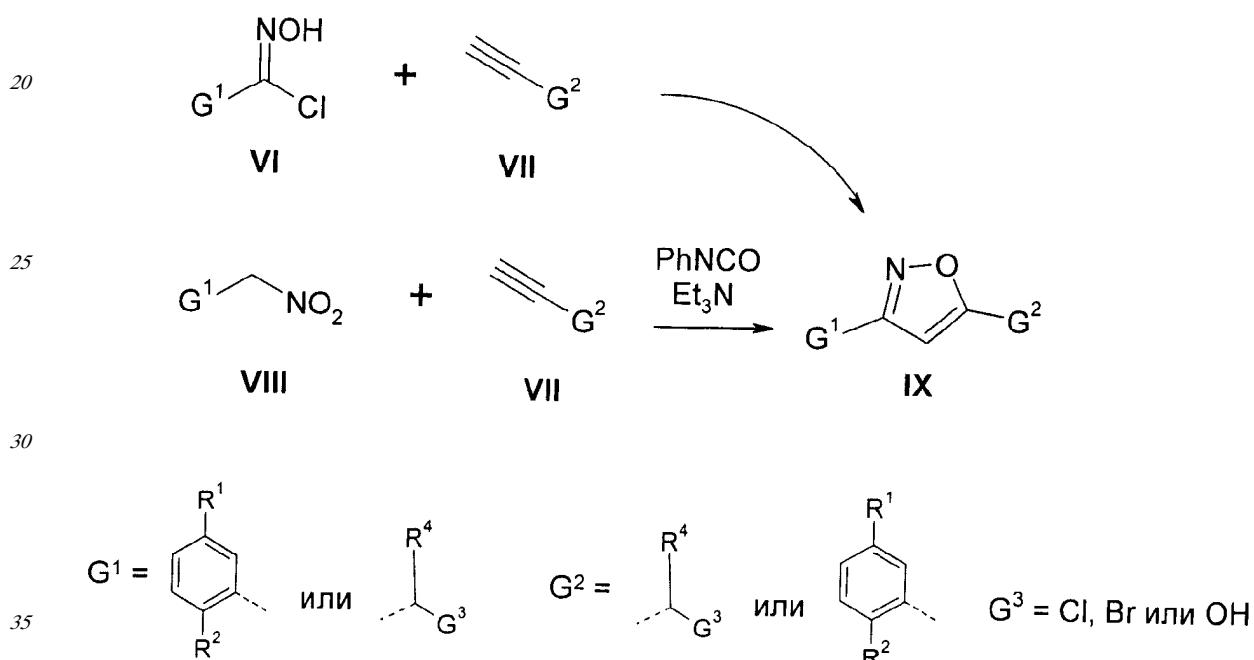


Схема 2

Соединение формулы **IX**, где G^1 и/или G^2 представляет собой группировку из промежуточного соединения или группу(ы), как определено формулой **I**, может быть получено 1,3-биполярным циклоприсоединением между соединениями формулы **VI** и **VII** в щелочных условиях с использованием подходящего основания, такого как бикарбонат натрия или триэтиламин, при подходящих температурах ($0^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$) в растворителях, таких как толуол.

Синтез соединений типа VI ранее был описан в литературе, например, Kim, Jae Nyoung; Ryu, Eung K; J. Org. Chem. 1992, 57, 6649-50. 1,3-Биполярное циклоприсоединение ацетиленов типа VII также может быть осуществлено с использованием замещенных нитрометанов типа VIII посредством активации электрофильным реагентом, таким как PhNCO, в присутствии основания, такого как триэтиламин, при повышенных температурах (50-100°C). Li, C-S.; Lacasse, E.; Tetrahedron Lett. 2002 43, 3565-3568. Некоторые соединения типа VII имеются в продаже или могут быть синтезированы обычными способами, известными специалисту в данной области техники.

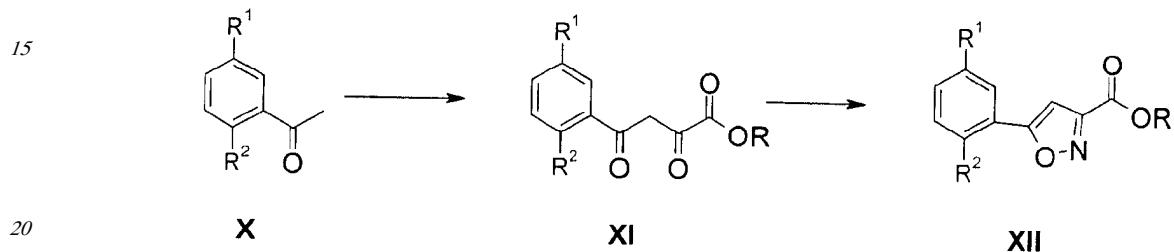


Схема 3

Альтернативно, соединения формулы I, которые доступны в результате конденсации Кляйзена метилкетона X и сложного эфира в щелочных условиях (смотри Схему 3) с использованием таких оснований, как гидрид натрия или *трет*-бutoксид калия, могут привести посредством конденсации к получению соединений формулы XI с последующей циклизацией с использованием гидроксиламина, например, в виде соли соляной кислоты, при повышенных температурах (60-120°C) с получением промежуточного соединения XII.

Понятно, что для обоих методов могут быть необходимы последующие превращения функциональных групп промежуточных соединений, таких как IX и XII. В случае сложноэфирной группы, как в XII, эти превращения могут включать любую из трех следующих операций: а) полное восстановление с использованием подходящего восстановителя, такого как LAH, в растворителях, таких как THF; б) частичное восстановление с использованием подходящего селективного восстановителя, такого как DIBAL, с последующим добавлением алкилметаллического реагента; в) добавление алкилметаллического реагента, такого как алкилмагнийгалогенид, в растворителях, таких как толуол или THF, с последующим восстановлением, например, боргидридом натрия в метаноле; но не ограничиваются ими.

Образование тетразольных предшественников соединений формулы I

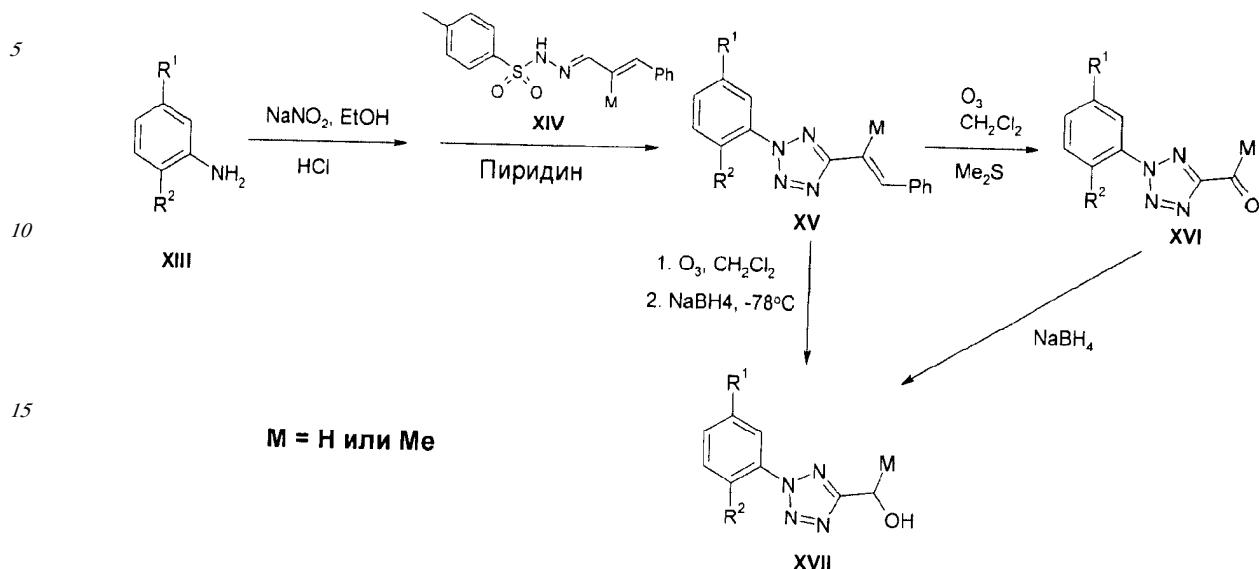


Схема 4

Соединения формулы I, где X представляет собой тетразол, как в промежуточных соединениях XVI ($M = H$ или Me), получают посредством конденсации между арилсульфонилгидразонами XIV и диазониевыми солями, полученными из анилинов XIII (Схема 4). Тетразольное промежуточное соединение XV, полученное из диазониевой соли соединения XIII и арилсульфонилгидразонов коричных альдегидов ($M = H$ или Me), может быть расщеплено с получением альдегида ($M = H$) или кетона ($M = Me$) XV непосредственно однореакторным способом с использованием реагента, такого как озон, или через диол с использованием реагента дигидроксилирования, такой как тетраоксид осмия, с последующим расщеплением с использованием реагента, такого как ацетат свинца (IV) [J.Med.Chem. 2000, 43, 953-970].

Олефин также может быть превращен однореакторным способом в спирт посредством озонолиза с последующим восстановлением восстановителем, таким как боргидрид натрия. Альдегиды XV ($M = H$) могут быть восстановлены до первичных спиртов формулы XVII ($M = H$) путем использования хорошо известных восстановителей, таких как боргидрид натрия или лития, в растворителе, таком как метанол, THF или DMF, при температурах между 0 и 80°C. Вторичные спирты, где M не является H , также могут быть образованы из альдегидов формулы XVI ($M = H$) через реакции присоединения

металлорганического реагента, например, реактивов Гриньара (например, MeMgX), в растворителе, таком как THF, при температурах между -78°C и 80°C ; обычно осуществляемые при температурах между 0°C и комнатной температурой.

5

10

15

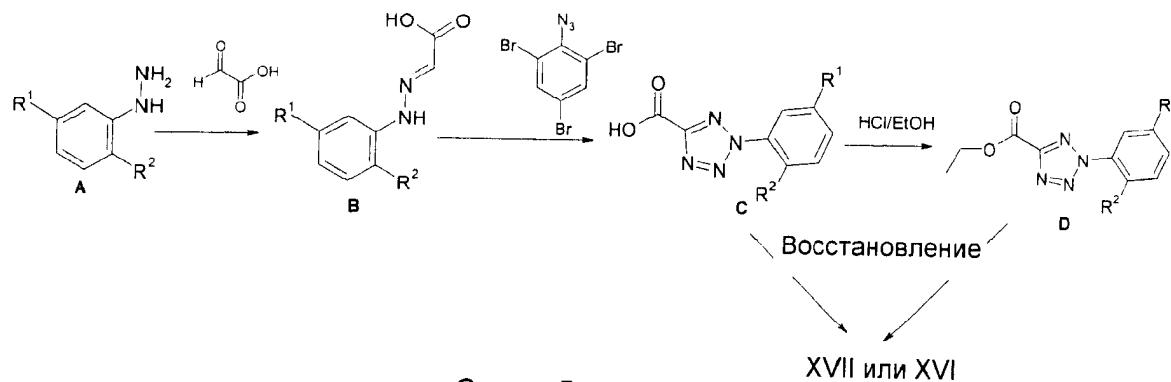


Схема 5

Альтернативно, соединения формулы I, где X представляет собой тетразол, как в промежуточных соединениях XVI ($M = \text{H}$), получают посредством конденсации между арилгидразинами A и глиоксиловой кислотой (Схема 5). Полученное промежуточное соединение B подвергают циклоприсоединению с азида-2,4,6-трибромбензолом с формированием тетразольного ядра с целью получения промежуточной карбоновой кислоты C. Кислота C может быть или непосредственно восстановлена с помощью BH_3 или $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, или перед восстановлением с помощью NaBH_4 превращена в сложноэфирное производное D, с получением спиртов формулы XVII ($M = \text{H}$). Частичное восстановление D, например, с помощью DIBAL-H, смогло привести к получению альдегидов, которые могут быть легко превращены в спирты формулы XVII ($M = \text{H}$ или Me). [J.Med.Chem. 1978, 21, 1254; Heterocycles 1995, 40, 583].

20

25

30

35

40

45

Получение триазолсульфонового промежуточного соединения

Соединения формулы XXIII, содержащие дигидро[1,2,4]триазол-3-тионовое кольцо, могут быть получены первоначальным N-ацилированием 4-алкилтиосемикарбазида формулы XIX с использованием любого подходящего ацилирующего агента формулы XVIII в подходящем растворителе, например, пиридине, DMF, DCM, THF или ацетонитриле, при температуре от -20 до 100°C . Может быть использован предварительно полученный ацилирующий агент, такой как галогенангидрид или сложный эфир, или кислота может быть

50

активирована *in situ* обработкой общепринятыми активирующими реагентами, такими как DCC, DIC, EDCI или HBTU, в присутствии или в отсутствие сореагентов, таких как HOBr или DMAP. После образования ациклического промежуточного соединения **XXII** следует щелочное замыкание кольца или самопроизвольно в условиях ацилирования или посредством нагревания от 50 до 150°C в пиридине или в водных растворителях в присутствии основания, такого как NaOH, NaHCO₃ или Na₂CO₃, и в присутствии или в отсутствие сорасторителей, таких как диоксан, THF, MeOH, EtOH или DMF. Ациклическое промежуточное соединение формулы **XXII** также может быть образовано обработкой ацилгидразида формулы **XIX** подходящим изотиоцианатом формулы **XXI** в подходящем растворителе, например, 2-пропаноле, DCM, THF или тому подобном, при температурах в интервале от -20 до 120°C.

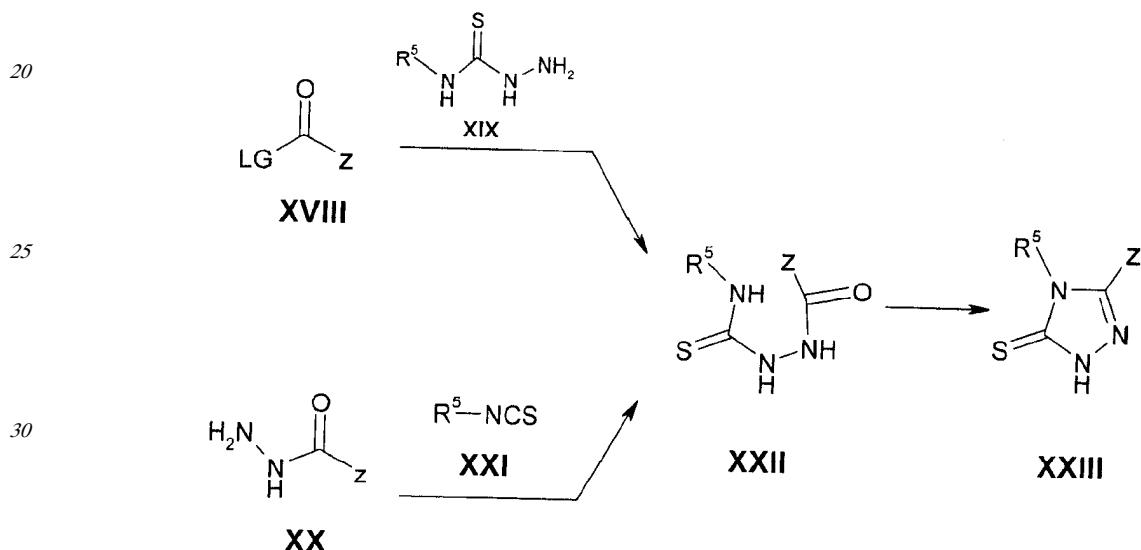


Схема 6

Соединения формулы **XXIII** затем могут быть превращены в сульфоны формулы **XXV** первоначальным алкилированием атома серы с образованием промежуточных соединений формулы **XXIV** с использованием первичных алкилгалогенидов, таких как MeI и EtI (алкил представляет собой Me и Et, соответственно), в MeOH, EtOH, THF, ацетоне или тому подобном при температурах от -30 до 100°C с последующим окислением промежуточных соединений **XXIV** с использованием, например, KMnO₄ в смесях воды и уксусной кислоты, или MCPBA в DCM, при температурах от -20 до 120°C, или с использованием любого другого подходящего окислителя, такого как OXONE®.

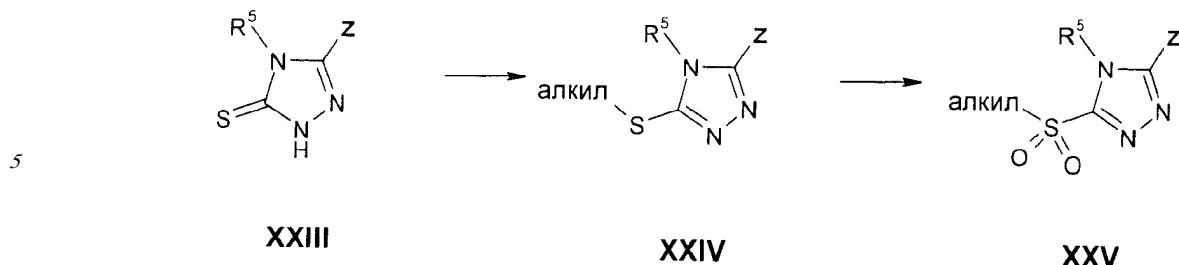


Схема 7

10

Сочетание спирта с сульфонами

15 Соединения формулы I (где X в формуле I представляет собой или тетразол, или оксадиазол, или изоксазол) могут быть получены путем образования связи через нуклеофильное замещение уходящей группы, такой как алкил- SO_2 , у соединений формулы XXV спиртовым или алкооксидным нуклеофилом в щелочных условиях. Используемое основание может включать 20 сильные гидридные основания, например, NaH , или более мягкие основания, такие как Cs_2CO_3 , при температурах от 0 до 80°C в полярных аprotонных растворителях, таких как DMF или ацетонитрил. Другие подходящие уходящие 25 группы могут включать галогены, такие как хлоро или бромо.

25

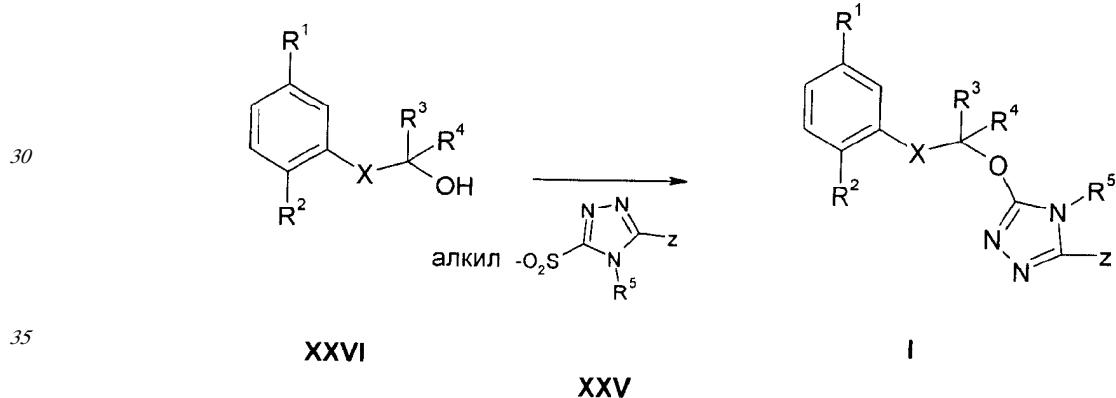


Схема 8

40

В случаях, когда Z содержит подходящую защитную группу, такую как бензил, метил, *трет*-бутил или триалкилсилилэтоксиметил, для снятия 45 защитных групп с целью получения соединений формулы I могут быть использованы разные условия, включая гидрирование в условиях катализа металлом, условия кислотного расщепления или расщепления, опосредованного кислотами Льюиса (например, $\text{HBr}/\text{уксусная кислота}$ или диалкилалюминийхлорид, такой как Me_2AlCl), или нуклеофильные условия 50

(например, Et₂NCH₂CH₂SH.HCl, NaOtret-Bu, DMF, дефлекция).

Воплощения настоящего изобретения будут проиллюстрированы следующими неограничивающими примерами.

5 Основные методы

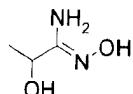
Все исходные материалы имеются в продаже или описаны ранее в литературе. ¹H и ¹³C ЯМР спектры регистрировали на одном из спектрометров: Bruker 300 при 300 МГц, Bruker DPX400 при 400 МГц или Varian +400 при 100 МГц с использованием сигнала ТМС (тетраметилсилан) или оставшегося растворителя в качестве эталона. Результаты ЯМР измерений получали для шкалы дельта (δ). Масс-спектры (MC) регистрировали на QTOF Global Micromass или ЖХ-МС системе Waters, состоящей из Alliance 2795 (ЖХ) и ZQ одноквадрупольного масс-спектрометра. Масс-спектрометр был оборудован источником ионизации электрораспылением, работающим в режиме положительных или отрицательных ионов. Напряжение распыления ионов составляло ± 3 кВ; масс-спектрометр сканировал *m/z* 100-700 при времени сканирования 0,8 с. Колонка: X-Terra MS, Waters, C8, 2,1 x 50 мм, 3,5 мкм; температуру колонки устанавливали 40°C. Применяли линейный градиент: от 0% до 100% ацетонитрила за 4 минуты, скорость потока 0,3 мл/мин. Подвижная фаза: ацетонитрил/10 mM ацетата аммония в 5% ацетонитрила в воде MilliQ. Препаративную хроматографию осуществляли на приборе для автопрепаративной ВЭЖХ Gilson с детектором диодной матрицей. Колонка: XTerra MS C8, 19 x 300 мм, 7 мкм. Градиент: ацетонитрил/0,1M ацетат аммония в 5% ацетонитрила в воде MilliQ, обычно от 20% до 60% ацетонитрила, за 13 мин. Скорость потока: 20 мл/мин. МС-инициируемую (triggered) препаративную ЖХ (жидкостная хроматография) осуществляли на ЖХ-МС системе автоочистки Waters с детектором диодной матрицей и ZQ масс-детектором. Колонка: XTerra MS C8, 19 x 100 мм, 5 мкм. Градиент: ацетонитрил/0,1M ацетат аммония в 5% ацетонитрила в воде MilliQ, от 0% до 100% ацетонитрила, за 10 мин. Скорость потока: 20 мл/мин. В некоторых случаях хроматотронную очистку осуществляли на поворачивающихся покровных стеклах, покрытых силикагелем/гипсом (Merck, 60 PF-254 с сульфатом кальция) со слоем покрытия 2 мм, используя хроматотрон TC Research 7924T. Альтернативно, в процессе очистки продуктов использовали экстракционную колонку Chem Elut (Varian, cat #1219-8002) и ТФЭ

50

колонки Mega BE-SI (Bond Elut Silica) (Varian, cat # 12256018; 12256026; 12256034).

Микроволновое нагревание осуществляли в камере Smith Synthesizer 5 одномодовой микроволновой печи, производящей постоянное излучение при 2450 МГц (Personal Chemistry AB, Uppsala, Sweden).

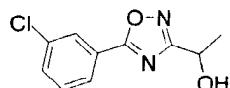
Пример 1: N',2-Дигидроксипропанимидамид



Гидрохлорид гидроксиламина, 44 г (0,64 моль), и 25,5 г (0,64 моль) 15 гидроксида натрия растворяли в этаноле (500 мл) при КТ и перемешивали в течение 3 ч. После фильтрования к фильтрату добавляли 8,1 г (0,11 моль) 2-гидроксипропаннитрила с последующим перемешиванием в течение 4 ч. После 20 концентрирования до сухого состояния получали указанное в подзаголовке соединение, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

25 ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 8.88 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.00 (q, 1H), 1.19 (d, 3H).

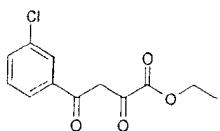
20 **Пример 2: 1-[5-(3-Хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]этанол**



30 Соединение, указанное в заголовке Примера 1, (6,45 г) охлаждали на ледяной бане с 23,5 мл DEA в THF (200 мл). К этой суспензии добавляли 21,94 г 3-хлорбензоилхлорида. Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч. 35 Добавление Et₂O (200 мл), промывка насыщ. водн. раствором NH₄Cl и повторная экстракция водн. слоя привели, после объединения и концентрирования орг. слоев с последующей сушкой под вакуумом, к 27,24 г, которые непосредственно использовали на следующей стадии. Материал 40 растворяли в этаноле (250 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч с последующим добавлением 14,0 г (170 ммоль) ацетата натрия в воде (40 мл). После нагревания с обратным холодильником в течение ночи, 45 охлаждения до КТ и добавления воды (250 мл) смесь концентрировали под вакуумом приблизительно до половины ее объема, получая осадок, который отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси EtOAc/гептан с 50 получением 6,45 г (25%) указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 5.04-5.14 (m, 1H), 2.51 (d, 1H), 1.67 (d, 3H).

⁵ Пример 3.1: Этиловый эфир 4-(3-хлор-фенил)-2,4-диоксо-масляной кислоты



¹⁵ К раствору 3-хлорацетофенона (4,0 г, 26 ммоль) и диэтилоксалата (4,54 г, 31,1 ммоль) в DMF (32 мл) при 0°C порциями добавляли гидрид натрия (60%-ная дисперсия в масле, 1,24 г, 31,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем нагревали до 80°C в течение получаса. После охлаждения смесь обрабатывали 3M HCl и затем разбавляли ²⁰ этилацетатом. Органический слой промывали водой (три раза) и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния с использованием 0-10% этилацетата в смеси гексанов с получением указанного в заголовке соединения (4,43 г, 67%, ²⁵ желтое твердое вещество).

³⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 15.12 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 1.41 (m, 3H).

По вышеупомянутой методике получали примеры, приведенные ниже:

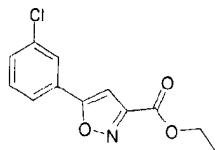
Пример	Структура	Название	Выход
3.2		Метиловый эфир 2,4-диоксо-4-м-толил-масляной кислоты	81% 6,61 г Желтое твердое вещество
³⁵ ¹ Н ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 15.12 (br s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)		
3.3		Этиловый эфир 4-(3-йод-фенил)-2,4-диоксо-масляной кислоты	71% 24,2 г Желтое твердое вещество

¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 15.01 (ущиренный s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.98 (s, 3H)
--------------------	---

5

Пример 4.1: Этиловый эфир 5-(3-хлор-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты

10



15

20

Раствор соединения, указанного в заголовке Примера 3.1, (3,00 г, 11,8 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (2,46 г, 35,4 ммоль) в метаноле (60 мл) нагревали при 80°C в течение 4 часов. После охлаждения смесь фильтровали и промывали холодным метанолом с получением указанного в заголовке соединения в смеси с метиловым сложнозефирным аналогом (2,0 г, 71%, белое твердое вещество).

25

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 4.03 (s, 3H).

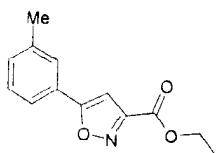
По вышеупомянутой методике получали примеры, приведенные ниже:

Пример	Структура	Название	Выход
4.2		Метиловый эфир 5-м-толил-изоксазол-3-карбоновой кислоты Белое твердое вещество	100% 6,51 г
¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)		
4.3		Этиловый эфир 5-(3-йод-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты Коричневое твердое вещество	72% 24,1 г
¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 8.18 (m, 1H), 7.82 (t, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.03 (s, 3H)		

50

Пример 4.4: Альтернативный синтез этилового эфира 5-(3-метил-фенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты

5



10

15

20

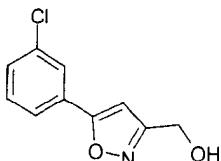
25

К раствору соединения, указанного в заголовке Примера 4.3, (3,0 г, 8,7 ммоль) в THF (50 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (614 мг, 0,87 ммоль) и затем Me_2Zn (4,8 мл, 2M раствор в толуоле, 9,6 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли CH_2Cl_2 и HCl (7,2 мл 3M HCl в 20 мл воды). Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили над Na_2SO_4 (безводный) и удаляли растворитель. Затем полученный остаток очищали колоночной фланш-хроматографией с использованием 1-9% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения (1,27 г, 63%, белое твердое вещество).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.48 (q, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.46 (t, 3H).

Пример 5.1: [5-(3-Хлор-фенил)-изоксазол-3-ил]-метанол

30



35

40

45

К раствору смеси, полученной в Примере 4.1, (2,0 г, 8,4 ммоль) в THF (100 мл) при комнатной температуре медленно добавляли алюмогидрид лития (320 мг, 8,4 ммоль). Через 1 час реакционную смесь гасили водой и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем полученный остаток очищали колоночной фланш-хроматографией с использованием 15-40% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения (1,32 г, 75%, желтое твердое вещество).

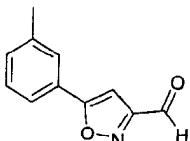
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.78 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.84 (d, 2H), 2.23 (t, 1H).

По вышеупомянутой методике получали пример, приведенный ниже:

50

Пример	Структура	Название	Выход
5.2		(5-М-Толил-изоксазол-3-ил)-метанол	92% 0,96 г Желтое масло
¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 7.78 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.08 (br, 1H)		

Пример 5.3: 5-М-Толил-изоксазол-3-карбальдегид



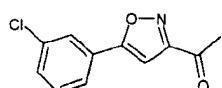
К неочищенному продукту соединения, указанного в заголовке Примера 5.2, (960 мг, 5 ммоль) в CH₂Cl₂ добавляли РСС (1,6 г, 7,6 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат адсорбировали на диоксида кремния. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (5-8% EtOAc/смесь гексанов) с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (739 мг, 77%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10.20 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 2.45 (s, 3H).

По вышеупомянутой методике получали пример, приведенный ниже:

Пример	Структура	Название	Выход
5.4		5-(3-Хлор-фенил)-изоксазол-3-карбальдегид	49% 0,80 г Белое твердое вещество
¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 10.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.94 (s, 1H)		

Пример 6.1: 1-[5-(3-Хлор-фенил)-изоксазол-3-ил]-этанон

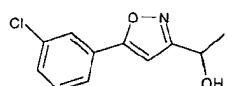


В пузырек с навинчивающейся крышкой, снабженный магнитной

мешалкой, добавляли метилмагниййодид (3М в диэтиловом эфире) (0,79 мл, 2,38 ммоль), толуол (1 мл), тетрагидрофуран (0,39 мл, 4,77 ммоль) и триэтиламин (1 мл, 7,15 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и к нему добавляли раствор соединения, указанного в заголовке Примера 4.1, (300 мг, 1,19 ммоль) в толуоле (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили 1М соляной кислотой (водная, 6,5 мл, 6,5 ммоль), разбавляли толуолом (35 мл), последовательно промывали водой (50 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (водный, 30 мл), водой (50 мл) и рассолом (30 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом. Выделенный остаток растворяли в метаноле (8 мл) и 20%-ном гидроксиде калия (водный, 1 мл). Смесь перемешивали при 45°C в течение 30 минут. На этой стадии смесь концентрировали под вакуумом. Выделенный остаток растворяли в толуоле (60 мл), последовательно промывали водой (50 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (водный, 50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали на силикагеле с использованием 2% этилацетата в смеси гексанов с выделением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (156 мг, 60%).

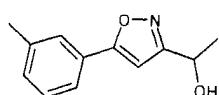
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.77 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 2.69 (s, 3H).

Пример 7.1: 1-[5-(3-Хлор-фенил)-изоксазол-3-ил]-этанол



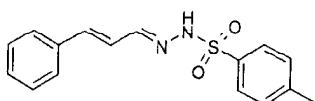
В пузырек с навинчивающейся крышкой, снабженный магнитной мешалкой, добавляли соединение, указанное в заголовке Примера 6.1, (100 мг, 0,45 ммоль), боргидрид натрия (34 мг, 0,90 ммоль) и метанол (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и рассолом (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 раза, 30 мл). Объединенную органическую фазу сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под вакуумом с выделением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (110 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (млн⁻¹) 7.69 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.07 (q, 1H), 3.45 (bs, 1H), 1.58 (d, 3H).

Пример 8.1: 1-[5-(3-Метил-фенил)-изоксазол-3-ил]-этанол

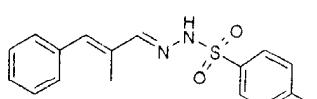
Соединение, указанное в заголовке Примера 5.3, (739 мг, 3,9 ммоль) растворяли в THF (20 мл) под аргоном, и колбу опускали в лед. Во время охлаждения во льду реакционной смеси по каплям добавляли метилмагнийбромид (1M раствор/диэтиловый эфир 6,6 мл, 19,7 ммоль). Через 15 минут при 0°C ледянную баню удаляли, и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли насыщенный водный NH₄Cl (для того чтобы погасить реакцию), и проводили водную обработку, экстрагируя этилацетатом три раза. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (3% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (818 мг, 100%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.10 (dq, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (d, 1H, OH), 1.60 (d, 3H).

Пример 9.1: Тозилгидразон коричного альдегида

К *p*-толуолсульфонамиду (12,44 г, 66,79 ммоль) в этаноле (70 мл) добавляли коричный альдегид (8,80 г, 66,6 ммоль). Реакционная смесь сразу превращалась в твердое вещество, и снова добавляли этанол (20 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение одного часа и затем фильтровали. Твердое вещество промывали метанолом и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (17,5 г, 87%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.34 (m, 6H), 6.83 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

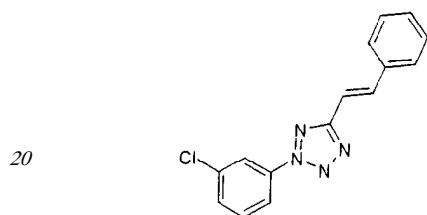
Пример 9.2: Тозилгидразон 2-метилкоричного альдегида

50

К *п*-толуолсульфонамиду (19,2 г, 103 ммоль) в этаноле (70 мл) добавляли 2-метил-3-фенилакрилальдегид (15,0 г, 103 ммоль). Реакционная смесь сразу превращалась в твердое вещество, и снова добавляли этанол (20 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 8 ч и затем фильтровали. Твердое вещество промывали метанолом и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (30,94 г, 96%).

¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7.80 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.26 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

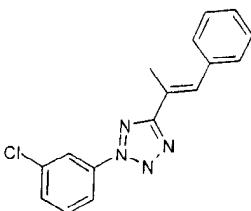
Пример 10.1: 3-(3-Хлор-фенил)-5-стирил-2Н-тетразол



К раствору 3-хлоранилина в воде (7 мл), концентрированной соляной кислоте (3 мл) и этанолу (7 мл) через капельную воронку добавляли водный раствор (5 мл) нитрита натрия (540,9 мг, 7,839 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение десяти минут. Этот раствор вливали в капельную воронку и добавляли лед. Раствор по каплям добавляли к раствору продукта, полученного в Примере 9.1, (2,3 г, 7,7 ммоль) в пиридине (20 мл). Смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Проводили водную обработку, экстрагируя DCM три раза. Объединенные слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (20% EtOAc/смесь гексанов) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-фиолетового твердого вещества (433 мг, 19%).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.21 (m, 1H), 8.09 (dt, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.49 (m, 5H), 7.24 (d, 1H).

Пример 10.2: 2-(3-Хлорфенил)-5-[(E)-1-метил-2-фенилвинил]-2Н-тетразол



К раствору 3-хлоранилина (0,92 мл, 8,7 ммоль) в воде (10 мл), концентрированной соляной кислоте (11,9 мл) и этанолу (7 мл) через капельную воронку добавляли водный раствор (5 мл) нитрита натрия (654 мг, 9,5 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение десяти минут. Этот раствор вливали в капельную воронку и добавляли лед. Раствор по каплям добавляли к раствору продукта, указанного в заголовке Примера 9.2, (2,5 г, 7,9 ммоль) в пиридине (10 мл). Смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 1,5 ч. Смесь экстрагировали дихлорметаном три раза. Объединенные слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (20% EtOAc/смесь гексанов) с получением указанного в заголовке соединения в виде красного твердого вещества (736 мг, 28%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55-7.30 (m, 7H), 2.50 (d, 3H).

³⁰

Пример 11: Общая методика озонолиза фенилтетразольных промежуточных соединений с последующим восстановлением альдегида/кетона боргидридом натрия

Фенилтетразолы Примеров 9.1 или 10.1 растворяли в дихлорметане и охлаждали до -78°C. Через раствор барботировали озон в течение периода времени 10-30 минут. Течение реакции проверяли, используя систему растворителей для ТСХ 10% EtOAc:гексан. После того, как обнаружили, что реакция завершилась, к раствору добавляли боргидрид натрия (70 мг/ммоль тетразола) и MeOH (приблизительно 5 мл/ммоль). Раствору давали возможность уравновеситься до комнатной температуры и оставляли на ночь. К раствору добавляли воду (5 мл) и насыщенный хлорид аммония (5 мл). Смесь концентрировали при низком давлении, и проводили водную обработку с использованием DCM, воды и рассола. Чтобы высушить раствор, использовали безводный сульфат натрия. Осуществляли обычную колоночную фланш-хроматографию с использованием градиента системы растворителей 10%-35%

EtOAc:смесь гексанов. Образцы подвергали ЯМР анализу. В следующей ниже таблице представлены все проведенные реакции.

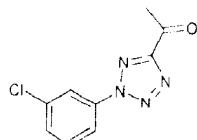
По вышеупомянутой методике получали примеры, приведенные ниже:

Пример	Структура	Название	Выход
11.1		1-[2-(3-Хлор-фенил)-2Н-тетразол-5-ил]-этанол	60% 1,01 г Оранжевый порошок
¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.51 (br, 2H), 5.32 (br, 1H), 2.70 (br, 1H), 1.78 (d, 3H)		
11.2		2-(3-Хлор-фенил)-2Н-тетразол-5-ил-метанол	31% 460 мг Оранжевое твердое вещество
¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 8.19 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 5.08 (d, 2H), 2.37 (t, 1H)		

Получение Примера 11.1 из Примера 14.1:

Соединение, указанное в заголовке Примера 14.1, (75,6 мг, 0,362 ммоль) растворяли в THF (2 мл) под аргоном, и колбу опускали в лед. Во время охлаждения во льду реакционной смеси по каплям добавляли метилмагнийбромид (1M раствор/бутиловый эфир 0,51 мл, 0,51 ммоль). Через пятнадцать минут при 0°C ледянную баню удаляли, и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение двух часов. Добавляли соляную кислоту (1M) (для того чтобы погасить реакцию), и проводили водную обработку, экстрагируя этилацетатом три раза. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (3% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (62,4 мг, 77%).

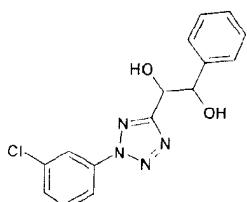
Пример 12.1: 1-[2-(3-Хлор-фенил)-2Н-тетразол-5-ил]-этанон



Соединение, указанное в заголовке Примера 10.1, (1,50 г, 5,06 ммоль) растворяли в дихлорметане (79 мл), и через раствор барботировали озон в течение периода времени 15 минут. Цвет раствора менялся от оранжевого до темно-оранжевого. Завершенность реакции проверяли, используя систему растворителей для ТСХ 10% EtOAc:смесь гексанов. Для удаления какого-либо оставшегося избытка озона через раствор в течение дополнительных 5 минут барботировали кислород. К раствору добавляли диметилсульфид (5 мл), и смесь давали возможность уравновеситься до комнатной температуры. Растворитель удаляли под вакуумом; и оставалось маслянистое коричневое вещество. Приготавливали 3 см флэш-колонку, содержащую приблизительно 15 см диоксида кремния и приблизительно 3 см песка. Осуществляли колоночную хроматографию с использованием системы растворителей 5% EtOAc:смесь гексанов. Элюированные фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали при низком давлении. Колоночная флэш-хроматография (диоксид кремния, 5% EtOAc:смесь гексанов) привела к получению 893 мг (79,4%-ный выход) указанного в заголовке соединения.

²⁵ ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 2.85 (s, 3H).

³⁰ **Пример 13.1: 1-[2-(3-Хлор-фенил)-2Н-тетразол-5-ил]-2-фенил-этан-1,2-диол**

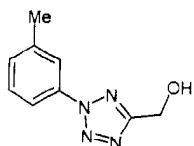


³⁵ Навеску соединения, указанного в заголовке Примера 9.1, (127 мг, 0,446 ммоль) вносили в пузырек, и добавляли лимонную кислоту (171 мг, 0,892 ммоль), а затем смесь (1:1) *трет*-бутинала и воды (3 мл). Добавляли калия осмат-оксид гидрат (0,3 мг), а затем 4-метилморфолин-N-оксид (в 1,5 мл воды), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и промывали водой и 1M соляной кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (95 мг, 68%).

⁵⁰ ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8.09 (s, 1H), 8.012 (dt, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.25

(m, 5H), 5.15 (s, 2H).

Пример 13.2: Синтез (2-*m*-толил-2Н-тетразол-5-ил)-метанола



а) Синтез (*m*-толил-гидразоно)-уксусной кислоты

Гидрохлорид 3-метилфенилгидразина (15,9 г, 100 ммоль) растворяли в воде (450 мл) и этаноле (600 мл) при нагревании при 60°C. К теплому раствору добавляли раствор глиоксиловой кислоты (9,21 г, 100 ммоль) в воде (100 мл), используя воду для ополаскивания (3 x 15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 45 минут, а затем слегка охлаждали и концентрировали для удаления этанола. Водную смесь нейтрализовывали NaOH, и затем добавляли воду (800 мл). Осадок фильтровали, промывали водой (3 x 100 мл), промывали смесью гексанов (100 мл) и сушили с получением указанного в подзаголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (12,2 г, 69%).

б) Синтез азидо-2,4,6-трибромбензола

2,4,6-Триброманилин (34,16 г, 103,6 ммоль) смешивали с уксусной кислотой (600 мл) и серной кислотой (130 мл) при комнатной температуре. Для получения раствора смесь перемешивали, а затем охлаждали на ледяной бане до внутренней температуры 10°C. По каплям за 30 минут добавляли раствор NaNO₂ (7,65 г, 111 ммоль) в воде (22 мл), поддерживая температуру внутри реакционной смеси ниже 12°C. При этой же температуре реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Добавляли раствор мочевины (0,90 г) в воде (2 мл), и смесь перемешивали в течение дополнительных 10 минут. Медленно добавляли раствор NaN₃ (7,65 г, 118 ммоль) в воде (22 мл), и смесь перемешивали еще 1 час. Затем порциями медленно добавляли холодную воду (900 мл), и смесь перемешивали в течение 30 минут. Осадок фильтровали, промывали водой, растворяли в диэтиловом эфире, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (34,2 г, 93%).

в) Синтез этилового эфира 2-*m*-толил-2Н-тетразол-5-карбоновой кислоты

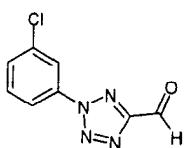
К соединению, указанному в подзаголовке 13.2 а), (12,18 г, 68,3 ммоль) добавляли этанол (270 мл), а затем NaOEt (3,95 г, 206 ммоль) и соединение, указанное в подзаголовке 13.2 б), (26,8 г, 75,18 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 60°C в течение 5 часов. Пока реакционная смесь была горячей, ее вливали в воду (800 мл), и осадок фильтровали и промывали водой. Фильтрат перемешивали с древесным углем, фильтровали и затем подкисляли до pH 1, используя концентрированную HCl. Осадок фильтровали, растворяли в этилацетате, и водный слой отделяли. Органический слой промывали один раз водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением продукта в виде красного твердого вещества. Полученное твердое вещество смешивали с предварительно обработанным этанолом (200 мл с 38 мл ацетилхлорида при 0°C), и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 24 часов и затем концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали водой, насыщенным водным бикарбонатом натрия и рассолом. Органический слой концентрировали, и остаток очищали на силикагеле, используя смесь гексанов:этилацетат (95:5), с получением указанного в подзаголовке соединения в виде красного масла (9,4 г, 59% за две стадии).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.59 (q, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.51 (t, 3H).

30 Г) Синтез (2-м-толил-2Н-тетразол-5-ил)-метанола

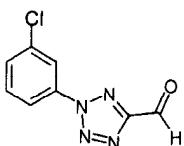
Соединение, указанное в подзаголовке 13.2 в), (9,42 г, 40,6 ммоль) смешивали с метанолом (95 мл), и реакционную смесь нагревали при 60°C. Осторожно, небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (3,22 г, 85,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 минут и затем концентрировали. Добавляли 1M HCl (100 мл), и затем смесь дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, используя 30% этилацетат:смесь гексанов, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтовато-белого твердого вещества (6,42 г, 83%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.07 (d, 2H), 2.95 (t, 1H, OH), 2.47 (s, 3H).

Пример 14.1: 2-(3-Хлор-фенил)-2Н-тетразол-5-карбальдегид

Навеску неочищенного продукта соединения, указанного в заголовке Примера 13.1, (50,0 мг, 0,158 ммоль) вносили в пузырек, и добавляли толуол (3 мл). При перемешивании добавляли карбонат калия (47,0 мг, 0,340 ммоль) и ацетат свинца (IV) (70,0 мг, 0,158 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2,5 часов. Реакционную смесь фильтровали, и к фильтрату добавляли этилацетат, и проводили водную обработку. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (40% EtOAc/смесь гексанов) с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (22,3 мг, 68%).

25 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.58 (d, 2H).

Пример 14.2: 2-(3-Хлор-фенил)-2Н-тетразол-5-карбальдегид

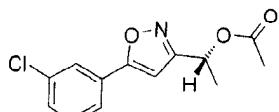
К раствору оксалилхлорида (4,0 мл, 46 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) при -78°C по каплям добавляли DMSO (6,5 мл, 92 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут, после чего по каплям добавляли соединение, указанное в заголовке Примера 13.2, (7,92 мг, 41,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл). Смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут, и по каплям добавляли Et_3N (2,9 мл, 208 ммоль). Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Затем добавляли воду (150 мл), и органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (10-20% EtOAc/смесь гексанов) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (4,98 г, 64%).

50 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10.33 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 2.50 (s, 3H).

Пример, приведенный ниже, получали по вышеупомянутой методике получения Примера 11.1 из Примера 14.1:

Пример	Структура	Название	Выход
15.1		1-(2-м-Толил-2Н-тетразол-5-ил)-этанол	74% 4,02 г Желтое масло
¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.32 (dq, 1H), 2.97 (d, 1H, OH), 2.46 (s, 3H), 1.77 (d, 3H)		

Пример 16.1: (1*R*)-1-[5-(3-Хлорфенил)изоксазол-3-ил]этилацетат

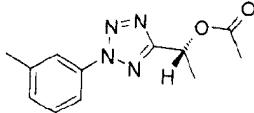
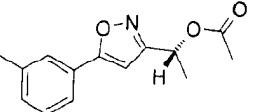


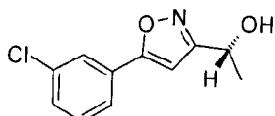
Соединение, указанное в заголовке Примера 7.1, (106,5 г, 476 ммоль) и Novozyme 435® (13 г) помещали под аргоном в сухой толуол (1,5 л). После добавления винилацетата (66 мл, 716 ммоль) реакцию проводили при КТ в течение ночи с последующим фильтрованием через диатомовую землю и промывкой DCM. Растворитель выпаривали под вакуумом, и неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на диокside кремния, используя дихлорметан/метанол (20:1), с получением указанного в заголовке соединения (50 г, 47%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 7.76 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.07 (q, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.66 (d, 3H). ЖХ-МС (M⁺+1) = 266.

Аналогичным образом получали следующие соединения:

Пример	Структура	Название	Выход
16.2		(1 <i>R</i>)-1-[5-(3-Хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]этилацетат	7,1 г 49%
¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 8.13 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 6.07 (q, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.69 (d, 3H)		
16.3		(1 <i>R</i>)-1-[2-(3-Хлорфенил)-2Н-тетразол-5-ил]этилацетат	1,13 г 58%

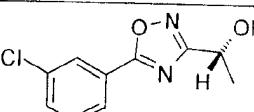
	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8.17 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 6.29 (q, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.79 (d, 3H)		
5	16.4		(1R)-1-[2-(3-Метилфенил)-2Н-тетразол-5-ил]этилацетат 2,14 г
10			
	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.29 (q, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.76 (d, 3H)		
15	16.5		(1R)-1-[5-(3-Метилфенил)изоксазол-3-ил]этилацетат 0,464 г
20	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7.60 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.07 (q, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.67 (d, 3H)		

Пример 17.1: (1R)-1-[5-(3-Хлорфенил)изоксазол-3-ил]этанол

25 Соединение, указанное в заголовке Примера 16.1, (56 г, 211 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (10,6 г, 253 ммоль) смешивали со смесью THF/вода (7/5, 1,2 л) и перемешивали при КТ в течение ночи. Уменьшение объема смеси под вакуумом приблизительно до половины, а затем разбавление рассолом, экстракция эфиром и сушка над MgSO₄ и концентрирование под вакуумом привели к получению неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной фланш-хроматографией на диокside кремния, используя гептан/EtOAc (7:3), с получением указанного в заголовке соединения (40 г, 85%).

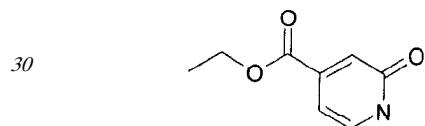
30 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 7.73 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.07 (q, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.59 (d, 3H).

35 Аналогичным образом получали следующие соединения:

Пример	Структура	Название	Выход
45 17.2		(1R)-1-[5-(3-Хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]этанол 5,8 г 97%	
50	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (t, 1H),		

		5.14-5.04 (m, 1H), 2.42 (br, s, 1H), 1.67 (d, 3H)	
5	17.3		(1R)-1-[2-(3-Хлорфенил)-2Н-тетразол-5-ил]этанол 0,95 г 99%
10	¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 8.17 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 5.31 (квинт., 1H), 2.51 (d, 1H), 1.77 (d, 3H)	
15	17.4		(1R)-1-[2-(3-Метилфенил)-2Н-тетразол-5-ил]этанол 1,74 г
20	¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.32 (dq, 1H), 3.77 (d, 1H, OH), 2.44 (s, 3H), 1.76 (d, 3H)	
25	17.5		(1R)-1-[5-(3-Метилфенил)изоксазол-3-ил]этанол 0,356 г
	¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 7.60 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.10 (dq, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (d, 1H, OH), 1.60 (d, 3H)	

Пример 18.1: Этиловый эфир 2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-карбоновой кислоты

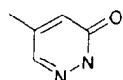


К этанолу (80 мл) при комнатной температуре медленно добавляли ацетилхлорид (20 мл). Прозрачный раствор перемешивали в течение 5 минут и затем добавляли 2-гидрокси-4-пиридинкарбоновую кислоту (5,0 г, 35,9 ммоль) в виде твердого вещества. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и большую часть этанола выпаривали. Остаток разбавляли хлороформом и водой, и водный слой нейтрализовывали путем осторожного добавления K₂CO₃. Органический слой отделяли, и водный слой далее экстрагировали хлороформом. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,74 г, 96%).

50 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.48 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.39 (q,

2H), 1.4 (t, 3H).

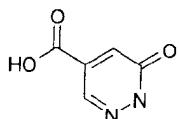
Пример 18.2: 5-Метил-2Н-пиридин-3-он



5-Гидрокси-4-метил-5Н-фуран-2-он (10,0 г, 87,6 ммоль) и гидразингидрат (4,38 г, 87,6 ммоль) энергично перемешивали в тетрагидрофуране при КТ в течение 1,5 часов. Твердое вещество начинало выпадать в осадок, и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь концентрировали на силикагеле и очищали колоночной хроматографией (0-10% метанола в 1:1 EtOAc/дихлорметан) с получением 7,7 г (80%) указанного в заголовке соединения.

1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11.38 (br, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.25 (s, 3H).

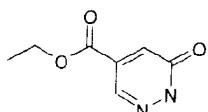
Пример 18.3: 6-Оксо-1,6-дигидро-пиридин-4-карбоновая кислота



25 Соединение, указанное в заголовке Примера 18.2, (0,90 г, 8,17 ммоль) перемешивали в концентрированной серной кислоте (13 мл) и нагревали до 45°C. Для предотвращения возможности увеличения температуры перманганат калия (3,6 г, 12,25 ммоль) добавляли порциями за 30 мин. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение дополнительных 30 мин при 45°C. Затем реакционную смесь охлаждали до КТ, и к реакционной смеси добавляли лед. Полученный осадок собирали вакуумным фильтрованием, промывая холодной водой и диэтиловым эфиром, с получением 0,978 г (87%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-зеленого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 13.39 (br, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.22 (s, 1H).

Пример 18.4: Этиловый эфир 6-оксо-1,6-дигидро-пиридин-4-карбоновой кислоты

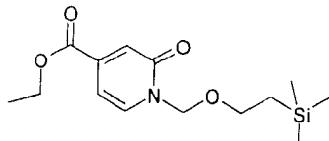


45 К раствору этанола (16 мл) и ацетилхлорида (4 мл) добавляли соединение, указанное в заголовке Примера 18.3, (1,0 г, 7,13 ммоль) и

полученную суспензию нагревали до 75°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

¹⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10.91 (br, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.43 (q, 2H), 1.40 (t, 3H).

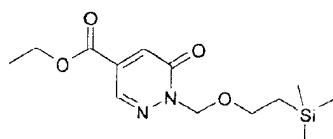
Пример 19.1: Этиловый эфир 2-оксо-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1,2-дигидро-пиридин-4-карбоновой кислоты



²⁰ Соединение, указанное в заголовке Примера 18.1, (32 г, 191 ммоль) и карбонат калия (132 г, 957 ммоль) перемешивали в диметилформамиде (350 мл) при комнатной температуре. Дизопропилэтиламин (10 мл, 57 ммоль) добавляли шприцом, а затем 2-(триметилсиланил)этоксиметилхлорид (44,0 мл, 249 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, и за 5 часов посредством капельной воронки с уравновешенным давлением добавляли дизопропилэтиламин (56,6 мл, 325 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Когда ТСХ анализ показал, что реакция завершилась, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали четыре раза водой и один раз рассолом. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле (5-40% этилацетата в смеси гексанов), чтобы очистить целевой продукт (80%, наблюдали следовое количество о-алкилированного продукта).

⁴⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.48 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.7 (dd, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.37 (q, 2H), 3.61 (t, 2H), 1.38 (t, 3H), 0.96 (t, 2H), 0.00 (s, 9H).

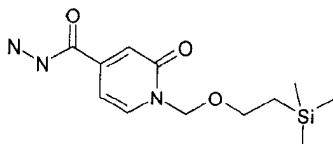
Пример 19.2: Этиловый эфир 6-оксо-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1,6-дигидро-пиридазин-4-карбоновой кислоты



Соединение, указанное в заголовке Примера 18.4, (0,90 г, 5,35 ммоль) перемешивали в диметилформамиде (20 мл) и дизопропилэтамиине (1,39 мл, 8,025 ммоль) при 0°C, добавляли (2-хлорметокси-этил)-триметил-силан (1,88 мл, 10,70 ммоль), и реакционную смесь оставляли продолжать перемешиваться при 0°C в течение 2 часов, а затем в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали на силикагеле. Продукт очищали колоночной хроматографией (0-20% EtOAc/смесь гексанов) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (0,85 г, 53%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.23 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.41 (q, 2H), 3.71 (m, 2H), 1.41 (t, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

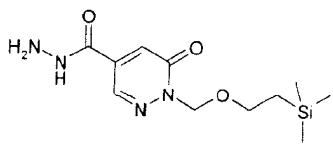
Пример 20.1: Гидразид 2-оксо-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1,2-дигидро-пиридин-4-карбоновой кислоты



Соединение, указанное в заголовке Примера 19.1, (9,5 г, 32 ммоль) перемешивали в этаноле (100 мл) при 78°C. Добавляли гидразингидрат (7,8 мл, 159,7 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 78°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухого состояния. Остаток перемешивали в диэтиловом эфире и фильтровали с получением желтого твердого вещества (8,5 г, 94%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.5 (bs, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.9 (bs, 2H), 0.95 (t, 2H), 0.00 (s, 9H).

Пример 20.2: Гидразид 6-оксо-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1,6-дигидро-пиридазин-4-карбоновой кислоты

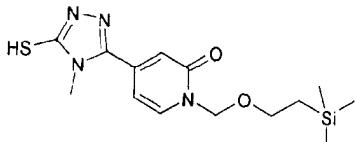


Соединение, указанное в заголовке Примера 19.2, (0,85 г, 2,8 ммоль) перемешивали в этаноле. К раствору добавляли гидразингидрат (0,720 г, 14,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа.

Реакционную смесь концентрировали и перетирали с метанолом и диэтиловым эфиром с получением осадка указанного в заголовке соединения (0,56 г, 57%), который собирали вакуумным фильтрованием.

⁵ ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 10.18 (br, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 0.85 (t, 2H), -0.05 (s, 9H).

¹⁰ Пример 21.1: 4-(5-Меркапто-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-{[2-(триметилсilyл)этокси]метил}пиридин-2(1Н)-он



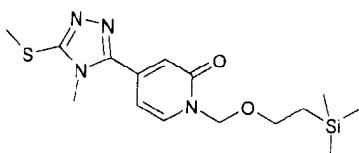
²⁰ Соединение, указанное в заголовке Примера 20.1, (19,0 г, 67,0 ммоль) перемешивали в метаноле (150 мл) и нагревали до 60°C. Затем шприцом добавляли метилизотиоцианат (5,04 мл, 73,7 ммоль). После перемешивания в течение 40 минут, добавляли раствор NaOH (2,95 г, 73,7 ммоль) в воде (30 мл), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Водный остаток нейтрализовывали, экстрагировали хлороформом, и органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с использованием этилацетата с получением продукта (24,0 г, 56%).

²⁵ ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.6 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (t, 2H), 0.96 (t, 2H), 0.00 (s, 9H).

³⁰ Аналогичным образом синтезировали следующее соединение:

Пример	Структура	Название	Выход
21.2		5-(5-Меркапто-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-2-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-2Н-пиридазин-3-он	86% 3,14 г
^1H ЯМР	(300 МГц, CDCl_3) δ 11.86 (br, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.76 (m, 5H), 1.00 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)		

⁴⁵ Пример 22.1: 4-[4-Метил-5-(метилтио)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1-{[2-(триметилсilyл)этокси]метил}пиридин-2(1Н)-он



5

Соединение, указанное в заголовке Примера 21.1, (21,6 г, 63,8 ммоль) растворяли в растворе NaOH (5,36 г, 134 ммоль) в воде (134 мл). После того, как обнаружили, что раствор прозрачный, добавляли этанол (40 мл), а затем йодметан (6,37 мл, 102 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь экстрагировали четыре раза хлороформом, и объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (22,0 г, 98%).

10

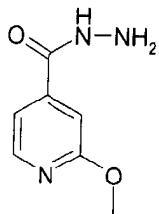
15

20

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.53 (d, 1H), 6.74 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 0.95 (t, 2H), 0.00 (s, 9H).

Пример 23.1: Гидразид 2-метокси-изоникотиновой кислоты

25



30

35

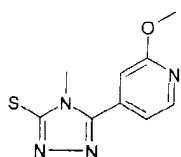
Метиловый эфир 2-метокси-изоникотиновой кислоты (23,0 г, 137 ммоль) и гидразингидрат (8,95 г, 178 ммоль) растворяли в этаноле и перемешивали при 75°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали и оставшееся твердое вещество перетирали в смеси гексанов/эфир (80:20), фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (18,4 г, 80%).

40

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.28 (d, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).

Пример 24.1: 5-(2-Метокси-пиридин-4-ил)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-тиол

45



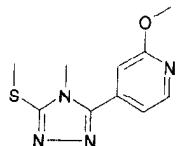
50

Соединение, указанное в заголовке Примера 23.1, (18,35 г, 109,8 ммоль)

и метилизоцианат (8,83 г, 120 ммоль) перемешивали вместе при 60°C в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли гидроксид натрия (4,83 г, 120 ммоль) в воде (32 мл), и ее оставляли продолжать перемешиваться при 60°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой. Смесь подкисляли 3М HCl до pH 4-5. Осаждалось твердое вещество, которое фильтровали, промывая порциями воды, затем сушили с получением продукта в виде бежевого твердого вещества (21,2 г, 87%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.37 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

Пример 25.1: 2-Метокси-4-(4-метил-5-метилсульфанил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-пиридин



Соединение, указанное в заголовке Примера 24.1, (21,30 г, 95,83 ммоль) перемешивали в 1М гидроксиде натрия в бане с холодной водой. К реакционной смеси добавляли йодметан (21,76 г, 153,3 ммоль) в этаноле (63 мл). По мере протекания реакции твердое вещество начинало выпадать. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение 12 часов. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном, и органические экстракты промывали рассолом, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (22 г, 97%).

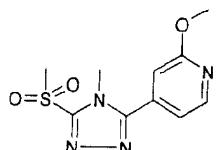
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.32 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).

Аналогичным образом синтезировали следующее соединение:

Пример	Структура	Название	Выход
25.2		5-(4-Метил-5-метилсульфанил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-2-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-2Н-пиридазин-3-он	91% 1,15 г

⁵ ¹⁰	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8.43 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.74 (m, 5H), 2.82 (s, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)
-------------------------------	--

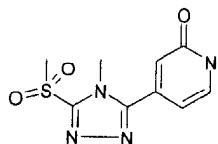
Пример 26.1: 4-(5-Метансульфонил-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-2-метокси-пиридин



Соединение, указанное в заголовке Примера 25.1, (21,97 г, 92,97 ммоль) частично растворяли в метаноле (500 мл), и медленно добавляли OXONE® (соединение пероксомоносульфат калия, 114,3 г, 186,0 ммоль), растворенный в воде (500 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов. Реакционную смесь частично концентрировали, вливали в воду и экстрагировали хлороформом. Органические экстракты сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (22 г, 93%) в виде белого твердого вещества.

²⁵ ³⁰ ³⁵ ⁴⁰ ⁴⁵ ⁵⁰ ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.38 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).

Пример 27.1: 4-(5-Метансульфонил-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-1Н-пиридин-2-он

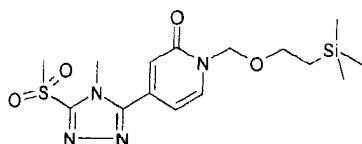


Соединение, указанное в заголовке Примера 26.1, (6,4 г, 23,9 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (190 мл), и к реакционной смеси добавляли 20-30% бромистый водород в этаноле (190 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 80°C в течение 3,5 часов. Реакционную смесь один раз концентрировали, разбавляли этанолом и снова концентрировали. Еще один раз добавляли этанол, и смесь обрабатывали ультразвуком до образования осадка. Твердое вещество фильтровали и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (6,77 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3.59 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 6.45 (d, 1H); 6.71 (s, 1H); 7.59 (d, 1H).

Пример 28.1: 4-(5-Метансульфонил-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1Н-пиридин-2-он

5



Методика А

10

Соединение, указанное в заголовке Примера 27.1, растворяли в дихлорметане при 0°C, и добавляли 4-(диметиламино)пиридин (29 мг), N,N-дизопропилэтиламин (8,8 мл, 50,5 ммоль) и 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (7,9 мл, 44,4 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 1 часа и затем нагревали до КТ в течение 2,5 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали порциями воды, сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (5,15 г, 66%) в виде белого пенообразного твердого вещества.

20

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.62 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 5.4 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 3.6 (s, 3H), 0.98 (t, 2H), 0.02 (s, 9H).

Методика Б

30

К раствору соединения, указанного в заголовке Примера 22.1, (22,0 г, 62,4 ммоль) в метаноле (250 мл) добавляли раствор OXONE® (76,7 г, 125 ммоль) в воде (320 мл). Образовывался белый осадок. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали четыре раза хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, используя этилацетат: метанол (от 100:0 до 90:10), с получением указанного в заголовке соединения в виде липкой белой пены (21,0 г, 87%).

35

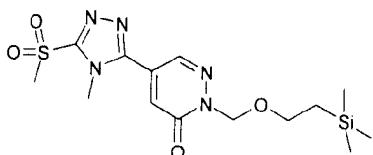
40

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.62 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 5.4 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 3.6 (s, 3H), 0.98 (t, 2H), 0.02 (s, 9H).

45

Пример 28.2: 5-(5-Метансульфонил-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-2-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-2Н-пиридазин-3-он

50



5

К соединению, указанному в заголовке Примера 25.2, (0,22 г, 0,62 ммоль) в метаноле (2,3 мл) добавляли OXONE® (0,766 г, 1,25 ммоль) в воде (3,1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при КТ. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и водой, и водный слой экстрагировали порциями дихлорметана. Органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией (100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (0,172 г, 72%) в виде белого твердого вещества.

10

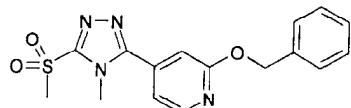
15

20

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.75 (m, 5H), 2.82 (s, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

Пример 29.1: 2-Бензилокси-4-(5-метансульфонил-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-пиридин

25



30

35

40

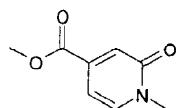
Соединение, указанное в заголовке Примера 27.1, (0,95 г, 3,7 ммоль) и карбонат серебра (I) (1,23 г, 4,48 ммоль) объединяли в круглодонной колбе и продували азотом. Добавляли толуол (10 мл), а затем бензилбромид (0,53 мл, 4,48 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Далее соли серебра удаляли фильтрованием через диатомовую землю, а затем промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали, затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетата в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (не совсем белое твердое вещество, 549 мг, 43%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3.52 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 5.44 (s, 3H); 7.06 (d, 1H); 7.17 (dd, 1H); 7.34 (m, 3H); 7.47 (m, 2H); 8.33 (d, 1H).

45

Пример 30.1: Метиловый эфир 1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-карбоновой кислоты

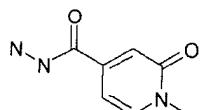
50



5 2-Оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновую кислоту (5,0 г, 36 ммоль) и
 карбонат калия (24,8 г, 179 ммоль) перемешивали в DMF (75 мл) при комнатной
 температуре. Медленно шприцом добавляли йодметан (6,72 мл, 108 ммоль), и
 10 реакционную смесь перемешивали в течение 3 суток при комнатной
 температуре. Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали
 дихлорметаном до удаления продукта из водной фазы. Объединенные
 15 органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и
 концентрировали, затем очищали хроматографией в этилацетате на силикагеле
 с получением указанного в заголовке соединения (4 г, 66%).

15 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3.57 (s, 3H); 3.89 (s, 3H); 6.65 (d, 1H); 7.14 (s,
 1H); 7.39 (d, 1H).

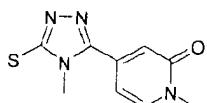
20 **Пример 31.1: Гидразид 1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-карбоновой кислоты**



25 Соединение, указанное в заголовке Примера 30.1, (4 г, 24 ммоль) растворяли в этаноле и перемешивали при 78°C. Шприцом добавляли гидразингидрат (5,8 мл, 120 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 78°C в течение 3 ч, в это время исходный материал более не обнаруживался посредством ТСХ. Затем реакционную смесь (прозрачный раствор) охлаждали до комнатной температуры и разбавляли диэтиловым эфиром для осаждения продукта, который собирали вакуумным фильтрованием с получением 30 указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (3,13 г, 78%).

35 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3.42 (s, 3H); 4.53 (sb, 2H); 6.48 (d, 1H); 6.73 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 9.90 (sb, 1H).

40 **Пример 32.1: 4-(5-Меркапто-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-1-метил-1Н-пиридин-2-он**



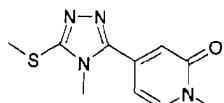
45 Соединение, указанное в заголовке Примера 31.1, (1,0 г, 5,98 ммоль) перемешивали в метаноле (6 мл) при 60°C. Метилизотиоцианат (481 мг, 6,58

50

5 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли к реакционной смеси, которую перемешивали в течение 15 минут. Через 15 минут раствор гидроксида натрия (263 мг) в воде (2 мл) добавляли к реакционной смеси, которую оставляли перемешиваться при 60°C в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления метанола, и оставшийся остаток 10 перемешивали в 3М HCl (водн.) для осаждения продукта, который далее собирали вакуумным фильтрованием (не совсем белый порошок, 1.2 г, 90%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3.47 (s, 3H); 3.57 (s, 3H); 6.51 (d, 1H); 6.78 (s, 1H); 7.86 (d, 1H); 14.09 (sb, 1H).

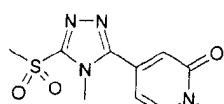
Пример 33.1: 1-Метил-4-(4-метил-5-метилсульфанил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-1Н-пиридин-2-он



Соединение, указанное в заголовке Примера 32.1, (600 мг, 2,7 ммоль) растворяли в растворе гидроксида натрия (216 мг, 5,4 ммоль) в воде (5 мл). После того, как обнаружили прозрачный однородный раствор, добавляли 25 этианол (6 мл), а затем йодметан (268 мкл, 4,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали четыре раза хлороформом. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и 30 концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (желтоватое твердое вещество, 500 мг, 78%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2.79 (s, 3H); 3.61 (s, 3H); 3.69 (s, 3H); 6.74 (m, 2H); 7.42 (d, 1H).

Пример 34.1: 4-(5-Метансульфонил-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-1-метил-1Н-пиридин-2-он

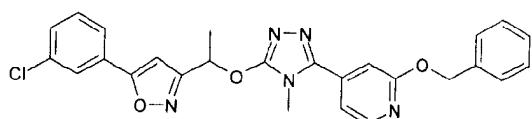


Соединение, указанное в заголовке Примера 33.1, (500 мг, 2,11 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (6,5 мл). К этому раствору добавляли раствор перманганата калия (501 мг, 3,18 ммоль). Полученную коричневую реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч.

Когда ТСХ анализ подтвердил израсходование всего исходного материала, реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора сульфита натрия, а затем нейтрализовывали осторожным добавлением раствора карбоната калия. Продукт три раза экстрагировали хлороформом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, затем подвергали хроматографии на силикагеле (0-10% метанола в этилацетате) с получением конечного продукта (бледное, не совсем белое твердое вещество, 327 мг, 57%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3.59 (s, 3H); 3.62 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 6.58 (dd, 1H); 6.79 (d, 1H); 7.48 (d, 1H).

Пример 35.1: 2-Бензилокси-4-(5-{1-[5-(3-хлор-фенил)-изоксазол-3-ил]-этокси}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-пиридин

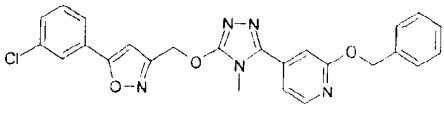
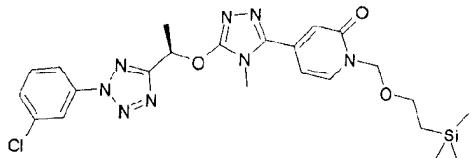
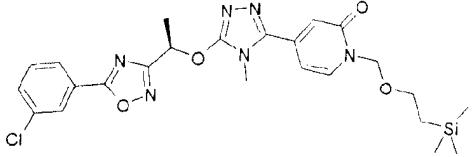


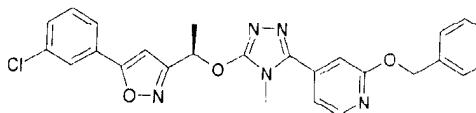
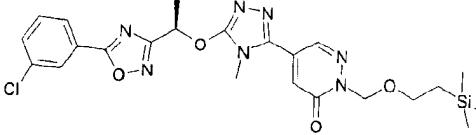
Соединение, указанное в заголовке Примера 29.1, (103 мг, 0,298 ммоль), соединение, указанное в заголовке Примера 7.1, (100 мг, 0,4471 ммоль) и карбонат цезия (291 мг, 0,894 ммоль) объединяли в пузырьке с навинчивающейся крышкой, который продували азотом. Добавляли диметилформамид (3 мл), и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали три раза дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, затем подвергали хроматографии в дихлорметане, а затем в этилацетате, на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (129,4 мг, 58%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1.91 (d, 3H); 3.56 (s, 3H); 5.41 (s, 2H); 6.33 (q, 1H); 6.72 (s, 1H); 7.04 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.35 (m, 5H); 7.46 (m 2H); 7.63 (m, 1H); 7.73 (s, 1H); 8.27 (d, 1H).

Аналогичным образом синтезировали следующие соединения:

Пример	Структура	Название	Выход
--------	-----------	----------	-------

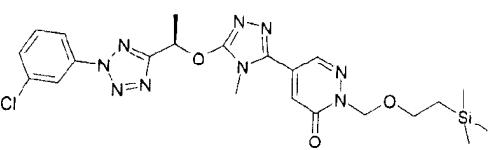
5	35.2		2-Бензилокси-4-{5-[3-хлор-фенил]-изоксазол-3-илметокси}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил}-пиридин	64,5 мг 78% Прозрачное масло
10	¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 3.63 (s, 3H); 5.44 (s, 2H); 5.69 (s, 2H); 6.84 (s, 1H); 7.07 (s, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.40 (m, 5H); 7.49 (m, 2H); 7.69 (m, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.32 (d, 1H)		
15	35.3		4-(5-{(1R)-1-[2-(3-Хлорфенил)-2Н-тетразол-5-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-{{[2-(trimетилсилил)этоxи]-метил}пиридин-2(1H)-он}	241 мг 66% Желтое масло
20	¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 0.97 (t, 2H); 2.03 (d, 3H); 3.65 (s, 3H); 3.65 (t, 2H); 5.38 (s, 2H); 6.59 (q, 1H); 6.75 (s, 1H); 6.83 (d, 1H); 7.51 (m, 3H); 8.06 (m, 1H); 8.18 (s, 1H)		
25	35.4		4-(5-{(1R)-1-[5-(3-Хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-{{[2-(trimетилсилил)этоxи]-метил}пиридин-2(1H)-он}	6,59 г 79% Белое пенообраз-ное твердое вещество
30				
35				
40				
45				
50				

5	¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8.15 (t, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.4 (q, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 1.95 (d, 3H), 0.97 (t, 2H), 0.01 (s, 9H)		
10	35.5 	2-Бензилокси-4-(5-((R)-1-[5-(3-хлорфенил)-изоксазол-3-ил]-этокси)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-пиридин	200 мг 70% Прозрачное масло
15	¹ Н ЯМР 1.91 (d, 3H); 3.56 (s, 3H); 5.41 (s, 2H); 6.33 (q, 1H); 6.72 (s, 1H); 7.04 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.35 (m, 5H); 7.46 (m 2H); 7.63 (m, 1H); 7.73 (s, 1H); 8.27 (d, 1H)		
20	35.6 	5-(5-{1-[5-(3-Хлорфенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-этокси}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-2-(2- trimethylsilyl)этоксиметил)-2Н-пиридазин-3-он	0,054 г 23%
25			
30			
35	¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8.47 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.40 (q, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.73 (m, 5H), 1.96 (d, 3H), 0.99 (m, 2H)		
40			

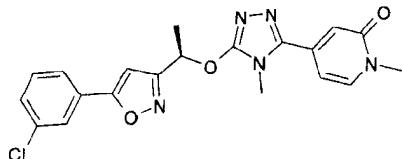
45

50

5	35.7		5-(5-{1-[5-(3-Хлорфенил)-изоксазол-3-ил]-этокси}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-2-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-2Н-пиридазин-3-он	0,145 г 43%
10				
15	¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 8.46 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.34 (q, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.92 (d, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)		
20				
25	35.8		5-(5-{1-[5-(3-Метилфенил)-изоксазол-3-ил]-этокси}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-2-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-2Н-пиридазин-3-он	0,120 г 45%
30				
35	¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.36 (q, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.93 (d, 3H), 0.98 (t, 2H), 0.00 (s, 9H)		
40				
45	35.9		5-(5-{1-[2-(3-Метилфенил)-4-метил-4Н-тетразол-5-ил]-этокси}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-2-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-2Н-пиридазин-3-он	0,603 г 97%
50				

5	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8.48 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.60 (q, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.02 (d, 3H), 0.99 (t, 2H), 0.00 (s, 9H)		
10	 <p>35.10</p>	5-(5-{1-[2-(3-Хлорфенил)изоксазол-3-ил]этокси}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-2-(2- trimетилсиланил-этоксиметил)-2Н- пиридин-3-он	0,136 г 58%
20	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8.46 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.60 (q, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.70 (m, 5H), 2.03 (d, 3H), 0.99 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)		

Пример 36.1: 4-(5-{(1R)-1-[5-(3-Хлорфенил)изоксазол-3-ил]этокси}-4- метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он

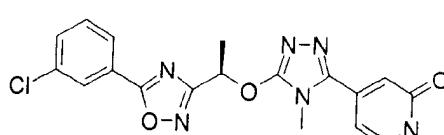
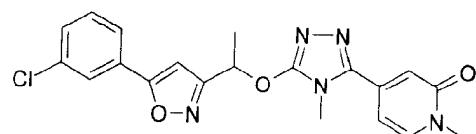
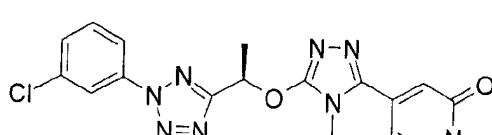


Соединение, указанное в заголовке Примера 17.1, (96 мг, 0,43 ммоль), соединение, указанное в заголовке Примера 34.1, (100 мг, 0,36 ммоль) и карбонат цезия (419 мг, 1,29 ммоль) объединяли с помощью магнитной мешалки в пузырьке с навинчивающейся крышкой, который продували азотом. Объединенные реагенты перемешивали в DMF и нагревали до 60°C в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали три раза хлороформом. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, затем подвергали хроматографии в 0-10% метанола в этилацетате (бледное твердое вещество, 105 мг, 68%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1.89 (d, 3H); 3.56 (s, 3H); 3.57 (s, 3H); 6.31 (q, 1H); 6.73 (m, 3H); 7.38 (m, 3H); 7.64 (m, 1H); 7.73 (s, 1H).

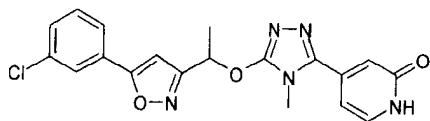
Аналогичным образом получали следующее(ие) соединение(я):

50

Пример	Структура	Название	Выход
36.2		4-(5-{(R)-1-[5-(3-Хлор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-этокси}-4-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-ил)-1-метил-1H-пиридин-2-он	40%
¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 1.93 (d, 3H); 3.57 (s, 3H); 3.63 (s, 3H); 6.38 (q, 1H); 6.76 (m, 2H); 7.37 (d, 1H); 7.47 (t, 1H); 7.55 (m, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.11 (s, 1H)		
36.3		4-(5-{1-[5-(3-Хлор-фенил)-изоксазол-3-ил]-этокси}-4-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-ил)-1-метил-1H-пиридин-2-он	57%
¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 1.89 (d, 3H); 3.56 (s, 3H); 3.57 (s, 3H); 6.31 (q, 1H); 6.73 (m, 3H); 7.38 (m, 3H); 7.64 (m, 1H); 7.73 (s, 1H)		
36.4		4-(5-{(R)-1-[2-(3-Хлор-фенил)-2Н-тетразол-5-ил]-этокси}-4-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-ил)-1-метил-1H-пиридин-2-он	83%
¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 2.00 (d, 3H); 3.57 (s, 3H); 3.62 (s, 3H); 6.56 (q, 1H); 6.75 (m, 2H); 7.38 (d, 1H); 7.48 (m, 2H); 8.03 (m, 1H); 8.14 (s, 1H)		

Пример 37.1: 4-(5-{1-[5-(3-Хлор-фенил)-изоксазол-3-ил]-этокси}-4-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-ил)-1H-пиридин-2-он

Методика А



Соединение, указанное в заголовке Примера 35.1, (125 мг, 0,256 ммоль) перемешивали в этаноле (2 мл). Добавляли палладий на углероде (10%, 50 мг), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление баллона) в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали для удаления палладиевого катализатора. Фильтрат концентрировали, затем подвергали хроматографией в 10% метаноле в этилацетате с получением желаемого продукта (38,5 мг, 38%).

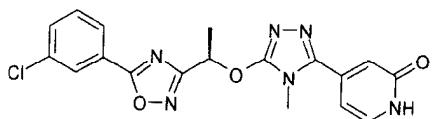
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1.88 (d, 3H); 3.65 (s, 3H); 4.34 (sb, 1H); 6.26 (q, 1H); 6.73 (m, 3H); 7.42 (m, 3H); 7.66 (m, 1H); 7.75 (s, 1H).

Аналогичным образом синтезировали следующие соединения:

Пример	Структура	Название	Выход
37.2		4-{5-[5-(3-Chlorophenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-4H-pyridin-2-one	15,2 мг 30% Прозрачное масло
¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 3.59 (s, 3H); 3.97 (sb, 1H); 5.62 (s, 2H); 6.72 (m, 2H); 6.80 (s, 1H); 7.41 (m, 3H); 7.69 (m, 1H); 7.76 (s, 1H)		
37.3		4-(5-{(R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)-isoxazol-3-yl]-ethoxy}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4H-pyridin-2-one	165 мг 100% Белое твердое вещество
¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 1.92 (d, 3H); 3.62 (s, 3H); 6.34 (q, 1H); 6.71 (s, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.84 (d, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.49 (d, 1H); 7.65 (m, 1H); 7.75 (s, 1H)		

Пример 38.1: 4-(5-{(R)-1-[5-(3-Хлор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-этокси}-4-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-ил)-1H-пиридин-2-он

Методика 1



К смеси Примера 35.4 (6,59 г, 12,4 ммоль) в THF (116 мл) добавляли TBAF (1,0 М в THF, 37,4 мл, 37,4 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 3 часов. Оставалось небольшое количество исходного материала, поэтому добавляли дополнительное количество TBAF (6,2 мл, 6,2 ммоль). Далее реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавляли дихлорметаном, промывали три раза водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, используя дихлорметан: 2М NH₃ в MeOH (от 100:0 до 94:6) с получением продукта. Выделенный продукт перетирали со смесью диэтилового эфира и метанола с получением конечного продукта (2,43 г, 49%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.15 (t, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.41 (q, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.96 (d, 3H).

Методика 2

Соединение, указанное в заголовке Примера 35.4, (8,8 г, 16,6 ммоль) растворяли в дихлорметане (130 мл) и перемешивали под азотом при 0°C. К реакционной смеси шприцом медленно добавляли диметилалюминийхлорид (1M раствор в смеси гексанов, 66,5 мл, 66,5 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали до тех пор, пока ТСХ анализ не показал, что исходный материал израсходовался (приблизительно 2 ч). Затем реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и гасили осторожным добавлением метанола (5 мл) по каплям. Затем реакционную смесь перемешивали с раствором лимонной кислоты (40 г) в воде (200 мл) в течение 1 ч. Органическую фазу отделяли, и водную фазу экстрагировали еще два раза хлороформом. Затем объединенные органические слои промывали один раз водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле в 0-10% метанола в смеси (1:1) этилацетата и дихлорметана с получением желаемого продукта, который перетирали с диэтиловым эфиром и выделяли фильтрованием.

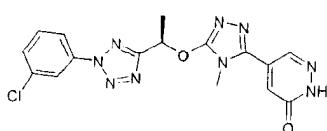
Хиральную чистоту (более 99%) определяли, используя Chiralpak AD с EtOH: Изопропанол (50:50) при скорости потока 1 мл/мин и температуре 40°C.

Время удерживания 6,49 минуты.

Аналогичным образом получали следующие соединения:

Пример	Структура	Название	Выход
38.2		4-(5-{(1R)-1-[2-(3-Хлорфенил)-2Н-тетразол-5-ил]-этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2(1Н)-он	103,9 мг 55% Белое твердое вещество
¹ H ЯМР	(300 МГц, CDCl ₃) δ 1.99 (d, 3H); 3.62 (s, 3H); 6.56 (q, 1H); 6.77 (s, 1H); 6.81 (d, 1H); 7.47 (m, 3H); 8.00 (m, 1H); 8.11 (s, 1H)		

Пример 38.3: 5-(5-{1-[2-(3-Хлор-фенил)-2Н-тетразол-5-ил]-этокси}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-2Н-пиридазин-3-он

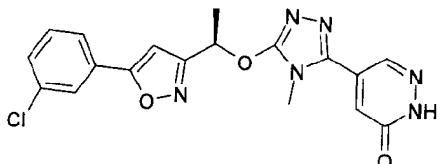
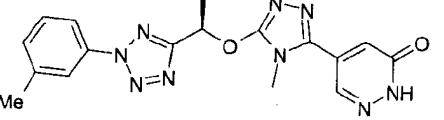
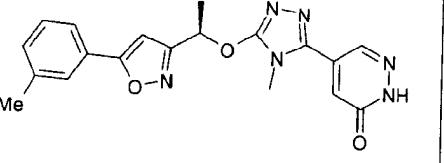


Соединение, указанное в заголовке Примера 35.3, (0,136 г, 0,26 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли диметилалюминийхлорид (1,0 М в смеси гексанов, 1,5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и нагревали до КТ в течение 1 часа. Реакцию смесь гасили метанолом (0,5 мл), лимонной кислотой (0,5 г) в воде (3 мл). Реакционную смесь экстрагировали порциями хлороформа, и органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией (1% 2M NH₃ в MeOH/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (0,025 г, 24%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10.90 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.61 (q, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.04 (d, 3H).

Аналогичным образом синтезировали следующие соединения:

Пример	Структура	Название	Выход
38.4		5-(5-{1-[5-(3-Хлор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-этокси}-4-метил-4Н-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-2Н-пиридазин-3-он	37% 0,015 г

		[1,2,4]триазол-3-ил)-2Н-пиридин-3-он	
5	¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11.18 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.42 (q, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.97 (d, 3H)		
10	38.5		5-(5-{1-[5-(3-Хлорфенил)-изоксазол-3-ил]-этокси}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-2Н-пиридин-3-он 39% 0,042 г
15	¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11.10 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.37 (q, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.94 (d, 3H)		
20	38.6		5-{4-Метил-5-[(R)-1-(2-м-толил-2Н-тетразол-5-ил)-этокси]-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил}-2Н-пиридин-3-он 20% 0,089 г
25	¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 10.79 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.62 (q, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.05 (d, 3H)		
30	38.7		5-{4-Метил-5-[(R)-1-(5-м-толил-изоксазол-3-ил)-этокси]-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил}-2Н-пиридин-3-он 55% 0,050 г
35	¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11.18 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.38 (q, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.94 (d, 3H)		
40			

Биологическая оценка

Функциональная оценка антагонизма mGluR5 в клеточных линиях, экспрессирующих mGluR5D

Свойства соединений по изобретению могут быть проанализированы с

использованием стандартных анализов на фармакологическую активность. Примеры анализов глутаматных рецепторов хорошо известны в данной области техники, как описано, например, в Aramori *et al.*, *Neuron* 8:757 (1992), Tanabe *et al.*, *Neuron* 8:169 (1992), Miller *et al.*, *J. Neuroscience* 15: 6103 (1995), Balazs, *et al.*, *J. Neurochemistry* 69:151 (1997). Методология, описанная в этих публикациях, включена в данное описание изобретения путем ссылки. Соединения по изобретению можно легко исследовать посредством анализа (FLIPR), который измеряет мобилизацию внутриклеточного кальция, $[Ca^{2+}]_i$ в клетках, экспрессирующих mGluR5, или другого анализа (IP_3), который измеряет обмен инозитфосфата.

15 FLIPR анализ

Клетки, экспрессирующие mGluR5d человека, как описано в WO97/05252, высеваются на покрытые коллагеном 96-луночные планшеты с прозрачными донышками и темными стенками при плотности 100000 клеток на лунку, и эксперименты проводят через 24 ч после посева. Все исследования проводят в буфере, содержащем 127 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 2 мМ MgCl₂, 0,7 мМ NaH₂PO₄, 2 мМ CaCl₂, 0,422 мг/мл NaHCO₃, 2,4 мг/мл HEPES, 1,8 мг/мл глюкозы и 1 мг/мл фракции IV BSA (pH 7,4). Клеточные культуры в 96-луночных планшетах насыщаются в течение 60 минут упомянутым выше буфером, содержащим 4 мкМ флуоресцентного кальциевого индикатора fluo-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregon) в форме ацетоксиметилового сложного эфира в 0,01% плюроновой кислоты (патентованное средство, неионный поверхностно-активный полиол – номер CAS 9003-11-6). После этого периода времени fluo-3-буфер удаляют и заменяют свежим буфером для анализа. FLIPR эксперименты проводят, используя лазерную установку 0,800 Вт и выдержку камеры CCD 0,4 секунды при длинах волн возбуждения и излучения 488 нм и 562 нм, соответственно. Каждый эксперимент начинают со 160 мкл буфера, присутствующего в каждой лунке планшета с клетками. После добавления 40 мкл из планшета с антагонистом добавляли 50 мкл из планшета с агонистом. Добавления антагониста и агониста разделяют 90-секундный интервал. Сразу после каждого из двух добавлений замеряют 50 раз сигнал флуоресценции с 1-секундными интервалами, а затем 3 раза с 5-секундными интервалами. Ответы определяют как разность между высотой пиков ответа агониста минус фоновая

50

флуоресценция в период измерения. IC₅₀ определяют, используя линейную программу метода наименьших квадратов.

IP₃ анализ

Дополнительный функциональный анализ mGluR5d описан в WO97/05252 и основан на обмене фосфатидилинозита. Активация рецепторов стимулирует активность фосфолипазы С и приводит к повышенному образованию инозит-1,4,5-трифосфата (IP₃). Клетки GHEK, стабильно экспрессирующие mGluR5d человека, высеваются на 24-луночные планшеты, покрытые поли-L-лизином, в количестве 40 × 10⁴ клеток/лунка в среду, содержащую [3H]-мио-инозит в количестве 1 мкКи/лунка. Клетки инкубировали в течение ночи (16 ч), затем промывали три раза и инкубировали в течение 1 ч при 37°C в физиологическом растворе, забуференном HEPES, (146 mM NaCl, 4,2 mM KCl, 0,5 mM MgCl₂, 0,1% глюкоза, 20 mM HEPES, pH 7,4) с добавлением 1 ед/мл глутамат-пируват трансаминазы и 2 mM пирувата. Клетки промывают один раз в физиологическом растворе, забуференном HEPES, и предварительно инкубируют в течение 10 мин в физиологическом растворе, забуференном HEPES, содержащем 10 mM LiCl. Соединения инкубируют в двух повторах при 37°C в течение 15 мин, затем добавляют или глутамат (80 мкМ) или DHPG (30 мкМ) и инкубируют в течение дополнительных 30 мин. Реакцию останавливают добавлением 0,5 мл хлорной кислоты (5%) на льду с инкубированием при 4°C в течение по меньшей мере 30 мин. Образцы собирают в 15 мл полипропиленовые пробирки, и инозитфосфаты отделяют, используя колонки с ионобменной смолой (Dowex AG1-X8 формиатная форма, 200-400 меш, BIORAD). Отделение инозитфосфата осуществляли первоначальным элюированием глицерофосфатидилинозита 8 мл 30 mM формиата аммония. Затем все инозитфосфаты элюируют 8 мл 700 mM формиата аммония/100 mM муравьиной кислоты и собирают в сцинтилляционные флаконы. Затем этот элюат смешивают с 8 мл сцинтилляционной жидкости, и включение [3H]-инозита определяют сцинтилляционным измерением. На основании значений dpm для двух аналогичных образцов строят график и, используя линейную программу метода наименьших квадратов, определяют IC₅₀.

50

Сокращения

5	BSA	Бычий сывороточный альбумин
10	CCD	Прибор с зарядовой связью
	CRC	Кривая концентрация-ответ
	DHPG	3,5-дигидроксифенилглицин
	dpm	Количество распадов в минуту
15	EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота
	FLIPR	Планшет-ридер для флуорометрической визуализации
	GHEK	Эмбриональная почка человека, содержащая GLAST
20	GLAST	Глутамат/аспартатный переносчик
	HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота (буфер)
	IP ₃	инозиттрифосфат

20 В целом, соединения были активны в описанном выше анализе со значениями IC₅₀ менее чем 10000 нМ. В одном из аспектов изобретения значение IC₅₀ меньше, чем 1000 нМ. В дополнительном аспекте изобретения значение IC₅₀ меньше, чем 100 нМ. Ниже приведены данные по FLIPR анализу некоторых примеров.

Пример №	FLIPR mGluR5 IC ₅₀ (нМ)
30 36.1	19
36.2	20
37.2	>3000, >3000, 1576
37.3	10
38.1	13
38.2	9
38.3	6
40 38.4	15
38.5	8
38.6	7
45 38.7	12

Определение отношения мозга к плазме ("отношение М/П") у крыс

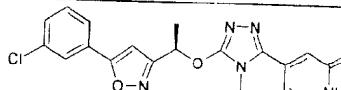
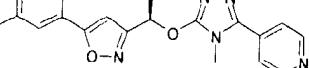
Отношения мозга к плазме оценивают у крыс-самок породы Sprague Dawley. Соединение растворяют в воде или другом подходящем растворителе.

Для определения отношения мозга к плазме соединение вводят в виде подкожной или внутривенной болюсной инъекции, или внутривенной инфузии, или перорального введения. В заранее заданный момент времени после введения образец крови отбирают сердечной пункцией. Крысу умерщвляют разрезом сердца, и сразу же сохраняют мозг. Образцы крови собирают в гепаринизированные пробирки и центрифугируют в течение 30 минут для отделения плазмы от клеток крови. Плазму переносят в 96-луночные планшеты и хранят при -20°C до анализа. Мозги разделяют пополам, и каждую половину помещают в предварительно просмоленную (tarred) пробирку и хранят при -20°C до анализа. Перед анализом образцы мозга оттаивают, и в пробирки добавляют дистиллированную воду в количестве 3 мл/г ткани мозга. Образцы мозга обрабатывают ультразвуком на ледяной бане до тех пор, пока образцы не становятся гомогенными. И образцы мозга, и образцы плазмы осаждают ацетонитрилом. После центрифугирования супернатант разбавляют 0,2% муравьиной кислотой. Анализ проводят на короткой ВЭЖХ колонке с обращенными фазами с быстрым градиентным элюированием и MSMS детектированием с использованием трехквадрупольного прибора с ионизацией электрораспылением и сбором данных контроля селективных реакций (SRM). Экстракция жидкость-жидкость может быть использована в качестве альтернативной очистки образца. После добавления подходящего буфера образцы экстрагируют органическим растворителем посредством встряхивания. Аликвоту органического слоя переносят в новый пузырек и упаривают до сухого состояния в потоке азота. После восстановления влагосодержания остатков образцы готовы к введению в ВЭЖХ колонку.

В целом, соединения по настоящему изобретению внешне ограничены отношением "лекарственного средства в мозге" к "лекарственному средству в плазме" у крыс менее, чем 0,5. В таблице, приведенной ниже, показано отношение для типичного соединения по изобретению. В целях сравнения также представлено соответствующее отношение для соединения, известного в данной области техники.

45

50

Пример	Структура	Отношение М/П	Соединение сравнения	Отношение М/П
37.3		0,02		0,80

Скрининг соединений, активных в отношении ТРНПС

Используют взрослых лабрадоров ретриверов обоих полов, обученных стоять в станке Павлова. Формируют эзофагостомии "слизистая оболочка - кожа", и собакам дают возможность полностью выздороветь перед проведением каких-либо экспериментов.

Измерение сократительной способности

Кратко, после голодания в течение приблизительно 17 ч при свободном доступе к воде, через эзофагостомию вводят многоканальное устройство рукав/боковые отверстия (sleeve/sidehole) (Dentsleeve, Adelaide, South Australia) для измерения давлений в желудке, нижнем пищеводном сфинктере (НПС) и пищеводе. Это устройство обрызгивают водой, используя манометрический перфузионный насос с низкой упругой деформацией (low-compliance) (Dentsleeve, Adelaide, South Australia). Трубку, продуваемую воздухом, помещают в направлении ротовой полости для измерения глотаний, и сурьмяный электрод для мониторинга pH помещают на 3 см выше НПС. Все сигналы усиливают и собирают на персональном компьютере при 10 Гц.

После измерения базисной линии двигательной активности желудка//НПС фаза III без голодания, в вену передней лапы внутривенно (в.в., 0,5 мл/кг) вводят плацебо (0,9% NaCl) или анализируемое соединение. Через десять минут после внутривенного введения, пищу с питательными элементами (10% пептона, 5% D-глюкозы, 5% интраплипida, pH 3,0) инфузируют в желудок через центральный канал устройства со скоростью 100 мл/мин до конечного объема 30 мл/кг. После инфузии пищи с питательными элементами следует инфузия воздуха со скоростью 500 мл/мин до достижения внутрижелудочного давления 10 ± 1 мм.рт.ст. Затем давление поддерживают на этом уровне в течение всего эксперимента, используя инфузионный насос, для дополнительной инфузии воздуха или для удаления воздуха из желудка. Продолжительность эксперимента от начала инфузии питательной смеси до

окончания вдувания воздуха составляет 45 минут. Эта методика была утверждена в качестве достоверного способа инициирования ТРНПС.

ТРНПС определяют как уменьшение давления в нижнем пищеводном сфинктере (по сравнению с внутрижелудочным давлением) при скорости более 1 мм.рт.ст. (примерно 133,3 Па) / с. Релаксации не должен предшествовать фарингеальный сигнал ≤2 с до ее начала; в таком случае релаксацию классифицируют как индуцируемую глотанием. Разность между давлениями НПС и желудка должна быть меньше, чем 2 мм.рт.ст. (примерно 266,6 Па), а продолжительность полной релаксации больше, чем 1 с.

Пример фармацевтической композиции в таблетированной форме

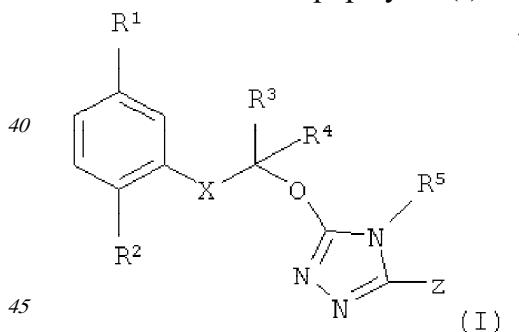
Состав (на 1000 таблеток)

Соединение формулы (I).....	50,0 г
лактоза	50,7 г
крахмал	7,5 г
полиэтиленгликоль 6000.....	5,0 г
тальк.....	5,0 г
магния стеарат.....	1,8 г
деминерализованная вода	сколько потребуется

Твердые ингредиенты смешивают, смесь гранулируют, если необходимо, с добавлением воды. Гранулят высушивают, продавливают через сито и прессуют с получением таблеток.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



где R¹ выбран из группы, состоящей из метила, галогена и циано;

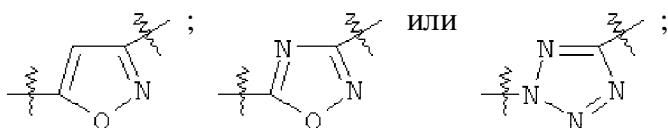
R² выбран из группы, состоящей из водорода и фтора;

R³ представляет собой метил;

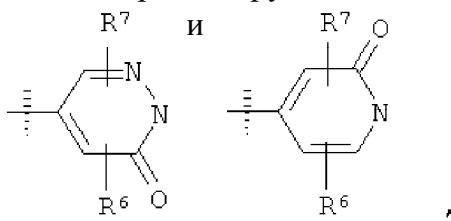
R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₃алкила;

R⁵ представляет собой метил;

X выбран из группы, состоящей из:



5 и Z выбран из группы, состоящей из:



10 где R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеноалкила, C₁-C₃алкокси, C₁-C₃галогеноалкокси и галогена;

15 R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеноалкила, C₁-C₃алкокси, C₁-C₃галогеноалкокси и галогена;

или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, таутомер или энантиomer.

20 2. Соединение по п.1, где R¹ выбран из метила и хлоро;

R² представляет собой водород;

R³ представляет собой метил;

R⁴ представляет собой водород; и

R⁵ представляет собой метил.

25 3. Соединение по п.1, где R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₃алкила; и

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₃алкила.

30 4. Соединение по п.1, где R⁶ представляет собой водород или метил; и R⁷ представляет собой водород.

35 5. Соединение по любому из пп.1-4, где R⁶ представляет собой водород, и R⁷ представляет собой водород.

6. Соединение по любому из пп.1-4, где R⁶ представляет собой метил, и R⁷ представляет собой водород.

7. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

4-(5-{(1R)-1-[5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метилпиридин-2(1Н)-она,

40 4-(5-{(1R)-1-[5-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метилпиридин-2(1Н)-она,

4-(5-{1-[5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2(1Н)-она,

4-(5-{[5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил]метокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-

45 ил)пиридин-2(1Н)-она,

4-(5-{(1R)-1-[5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2(1Н)-она,

4-(5-{(1R)-1-[5-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-

50 триазол-3-ил)пиридин-2(1Н)-она,

4-(5-{(1R)-1-[2-(3-хлорфенил)-2Н-тетразол-5-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2(1Н)-она,

5-(5-{(1R)-1-[2-(3-хлорфенил)-2Н-тетразол-5-ил]этокси}-4-метил-4Н-1,2,4-

триазол-3-ил)пиридин-3(2H)-она,

5-(5-{(1R)-1-[5-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]этокси}-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3(2H)-она,

5-(5-{(1R)-1-[5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил]этокси}-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3(2H)-она,

5-(4-метил-5-{(1R)-1-[2-(3-метилфенил)-2H-тетразол-5-ил]этокси}-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3(2H)-она и

5-(4-метил-5-{(1R)-1-[5-(3-метилфенил)изоксазол-3-ил]этокси}-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3(2H)-она.

8. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

5-(5-{(1R)-1-[2-(3-хлорфенил)-2H-тетразол-5-ил]этокси}-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3(2H)-она,

5-(4-метил-5-{(1R)-1-[2-(3-метилфенил)-2H-тетразол-5-ил]этокси}-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3(2H)-она и

5-(5-{(1R)-1-[5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил]этокси}-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3(2H)-она.

9. Соединение по п.1, представляющее собой 5-(5-{(1R)-1-[2-(3-хлорфенил)-2H-

тетразол-5-ил]этокси}-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3(2H)-он или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, таутомер или энантиomer.

10. Соединение по п.1, представляющее собой 5-(4-метил-5-{(1R)-1-[2-(3-метилфенил)-2H-тетразол-5-ил]этокси}-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3(2H)-он или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, таутомер или энантиomer.

11. Соединение по п.1, представляющее собой 5-(5-{(1R)-1-[5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил]этокси}-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3(2H)-он или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, таутомер или энантиomer.

12. Соединение по любому из пп.1-4, обладающее активностью модулятора метаботропных глутаматных рецепторов.

13. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью модулятора метаботропных глутаматных рецепторов, содержащая соединение по любому из пп.1-4 в качестве активного ингредиента вместе с фармакологически и фармацевтически приемлемым носителем.

14. Применение соединения по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли или оптического изомера для изготовления лекарственного средства для ингибирования транзиторных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера или для лечения или предупреждения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.