



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35557 (13) C2

(51) 7 C07D413/10, 413/12, A61K31/42,
31/4245МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ 1,2,4-ОКСАДІАЗОЛІЛФЕНОКСІАЛКІЛІЗОКСАЗОЛУ, ЩО МАЮТЬ ПРОТИВІРУСНУ АКТИВНІСТЬ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

(21) 93003099

(22) 15.06.1993

(24) 16.04.2001

(31) 869287

(32) 15.04.1992

(33) US

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Гай Домінік Діана, US, Теодор Джон Нітц, US

(73) САНОФІ СІНТЕЛАБО, FR

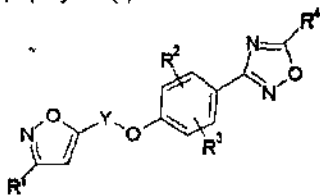
(56) 1. J. Heterocyclic Chem., № 13, 1079 (1976)

2. Adv. Heterocyclic Chem., № 20, 65 (1976).

3. Патент SU № 1593568, C07D 413/12, 1990.

4. Патент EP № 413289, C07D 413/12, 1991

5. Патент US № 4942241, C07D 271/06, 1990.

(57) 1. 1,2,4-Оксадiazолілфеноксиалкілізоксазолу
общей формулы (I):

(I)

где R¹ представляет собой алкил, алкокси, гидрокси, циклоалкил, гидроксикалкіл, алкоксиалкіл или гидроксикалкіл,

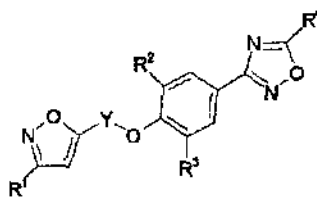
Y является алкиленом, содержащим от 3 до 9 атомов углерода,

R² и R³ независимо являются водородом, алкилом, алкокси, галоидом, трифторметилом или нитрогруппой,R⁴ является алкокси, гидрокси, галоидметилом, дигалоидметилом, тригалоидметилом, циклоалкилом, алкоксикарбонилем, гидроксикалкілом, алкоксиалкілом, алканкарбонилалкілом, циано, 2,2,2-трифторэтилом, 4-метилфенилсульфонил-оксиметилом, группой Q или C(O)Q,

где Q является амина, алкиламина, диалкиламина, или его фармацевтически приемлемые аддитивные кислотные соли, обладающие противовирусной активностью

2. Соединение по п. 1, в котором Y является алкиленом, содержащим от 3 до 5 атомов углерода

3. Соединение по любому из пп. 1-2, которое имеет формулу

где R¹, R², R³, R⁴ и Y принимают значения, указанные выше.4. Соединение по п. 3, в котором R⁴ является (C₁-C₃)алкокси, фторметилом, дигалоидметилом, тригалоидметилом, циклоалкилом, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкилом5. Соединение по п. 4, в котором R⁴ является трифторметилом.

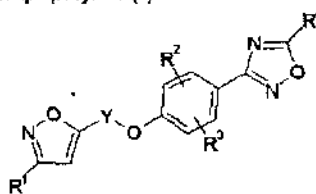
6. Соединение по п. 3, представляющее собой 5-[3-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил]-3-метилизоксазол.

7. Соединение по п. 1, используемое для получения лекарственного средства для борьбы с пикорнавирусной инфекцией у млекопитающих.

8. Соединение по п. 3, используемое для получения лекарственного средства для борьбы с пикорнавирусной инфекцией у млекопитающих.

9. Соединение по п. 6, используемое для получения лекарственного средства для борьбы с пикорнавирусной инфекцией у млекопитающих.

10. Фармацевтическая композиция против пикорнавирусов, содержащая активный ингредиент и целевые добавки, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента она содержит производное 1,2,4-оксадiazолілфеноксиалкілізоксазола общей формулы (I):



(I)

где R¹ представляет собой алкил, алкокси, гидрокси, циклоалкил, гидроксикалкіл, алкоксиалкіл или гидроксикалкіл,

Y является алкиленом, содержащим от 3 до 9 атомов углерода,

(19) UA (11) 35557 (13) C2

R^2 и R^3 независимо являются водородом, алкилом, алкокси, галоидом, трифторметилом или нитрогруппой.

R^4 является алкокси, гидрокси, галоидметилом, дигалоидметилом, тригалоидметилом, циклоалкилом, алкоксикарбонилем, гидроксиалкилом, алкок-

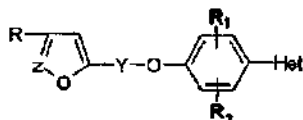
сиалкилом, алканкарбонилоксиалкилом, циано, 2,2,2-трифторэтилом, 4-метилфенилсульфонил-оксиметилом, группой Q или $C(O)Q$.

Q является амино, алкиламино, диалкиламино, в терапевтически эффективном количестве.

Настоящее изобретение относится к новым 1,2,4-оксадиазолилфеноксиалкилизоксазолам, к способу их получения, к содержащим их композициям и способам их применения в качестве противовирусных агентов.

Патент США Дайана 4843087 раскрывает гетероциклические феноксиалкилизоксазолы, в которых гетероциклический фрагмент является оксазолом или оксазином, которые демонстрируют противовирусную активность.

Патент США 485753915 Дайана с сотр. раскрывает активные против вирусов соединения формулы



где

Y является алкиленовым мостиком, содержащим от 3 до 9 атомов углерода;

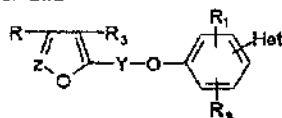
Z является N или HC,

R является водородом или низшим алкилом, содержащим от 1 до 5 атомов углерода, при условии, что если Z является N, R является низшим алкилом;

R_1 и R_2 являются водородом, галоидом, низшим алкилом, низшим алкокси, нитро, низшим алкоксикарбонилем или трифторметилом, а Het выбирают из специфических гетероциклических групп.

В определение Het включены незамещенный 1,3,4-оксадиазол-2-ил и незамещенный 1,2,4-оксадиазол-5-ил

В патенте США 486179129 Дайана с сотр. раскрыты активные противовирусные соединения формулы *inter alia*



где

Y является алкиленовым мостиком, содержащим от 3 до 9 атомов углерода, необязательно прерываемым одним или двумя атомами кислорода, за счет циклогексильных или олефиновых связей;

X является U, S, SO или SO_2 ,

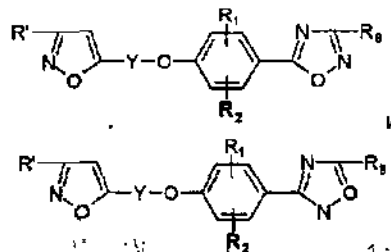
Z является N, или R_3C , где R_3 является водородом или низшим алканойлом;

R_1 и R_2 выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, низшего алкенила, галоида, нитро, низшей алкокси, низшей алкилтио, дифторметила, трифторметила, амина, низшей алканойламино, ди-низшей алкиламино, гидрокси, низшего алканойла, низшего алканойла, гидроксиметила, и карбокси;

R и R_3 каждый являются водородом или алкилом, содержащим от 1 до 5 атомов углерода, не-

обязательно замещенным одним из членов группы, состоящей из гидрокси, низшей алканойлокси, низшей алкокси, галоида или $N=Z'$, где $N=Z'$ является амино, низшей алканойламино, низшей алкиламино, ди-низшей алкиламино, 1-пирролидинила, 1-пиперидинила, или 4-морфолинила; при условии, что если Z является N, R не является водородом; Het выбирают из определенных гетероциклических групп, включающих незамещенный 1,3,4-оксадиазол-2-ил

В патенте США 4942241 Дайана с сотр. раскрывает противовирусные активные соединения формулы



где

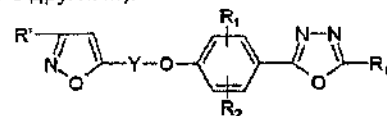
Y является алкиленовым мостиком, содержащим от 1 до 9 атомов углерода,

R' является низшим алкилом или гидрокси-низшим алкилом, содержащим от 1 до 5 атомов углерода;

R_1 и R_2 представляют водород, галоид, низший алкил, низший алкокси, нитро, низший-алкоксикарбонил или трифторметил;

а R_8 является водородом или низшим алкилом, содержащим от 1 до 5 атомов углерода

Дайана в патенте США 4945164 раскрывает антивирусные активные соединения формулы (наряду с другими):



где

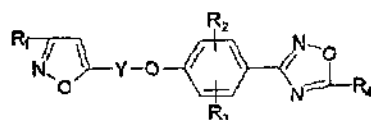
Y является алкиленовым мостиком, содержащим от 5 до 9 атомов углерода;

R' является низшим алкилом или гидрокси-низшим алкилом, содержащим от 1 до 5 атомов углерода;

R_1 и R_2 являются водородом, галоидом, низшим алкилом, низшей алкокси, нитро, низшим алкоксикарбонилем или трифторметилом;

а R_8 является водородом или низшим алкилом, содержащим от 1 до 5 атомов углерода

G. D. Diana и T. R. Bailey в патентной заявке США № 07/731569 раскрывает соединения формулы:



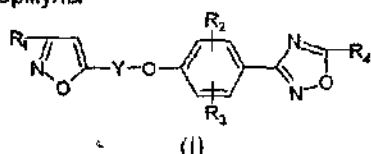
где Y является алкиленом, содержащим от 5 до 9 атомов углерода,

R₁ представляет низший алкил, низший-алкокси-(C₁залкил), низшие алкоксикарбонил, циклопропил или трифторметил,

R₂ и R₃ независимо представляют водород, низший алкил, галоид, низший-алкокси, нитро, трифторметил или гидроксид,

а R₄ представляет водород или низший алкил, где низший алкил и низшие алкокси каждый содержат от 1 до 5 атомов углерода, при условии, что если R₁ является низшим алкилом, по крайней мере, один из R₂ и R₃ представляет гидроксид

В настоящем изобретении предложено соединение формулы

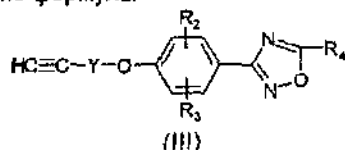


где R₁ представляет алкил, алкокси, гидроксид, циклоалкил, гидроксидалкил, алкоксидалкил или гидроксидалкокси,

Y является алкиленом, содержащим от 3 до 9 атомов углерода,

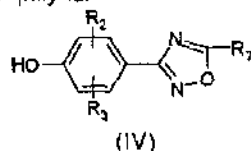
R₂ и R₃ независимо представляют водород, алкил, алкокси, галоид, трифторметил или нитро, а R₄ является алкокси, гидроксид, галоидметилом, дигалоидметилом, тригалоидметилом, циклоалкилом, алкоксикарбонил, гидроксидалкилом, алкоксидалкилом алканкарбонилалкилом, циано, 2,2,2-трифторэтилом, (4-метилфенил)сульфонилметилом, N=Q или CON=Q, где N=Q является амина, алкиламином, или их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот

В настоящем изобретении предложено такое соединение формулы



где Y, R₂ и R₃ имеют указанные ранее значения, а R₄ представляет алкокси, фторметил, дифторметил, тригалоидметил, циклоалкил, или алкоксидалкил

В настоящем изобретении предложено также соединение формулы



где R₂ и R₃ имеют указанные ранее значения, а R₄ представляет алкокси, фторметил, дифторметил, трифторметил, циклоалкил, алкоксидалкил, или циано

В настоящем изобретении предложены также соединения формул XVII и XXI (следуют далее)

В настоящем изобретении предложены также композиции для борьбы с пикорнавирусом, которые содержат также эффективное против вируса

количество соединения формулы I в смеси с подходящим носителем или разбавителем и способы борьбы с пикорнавирусом, которые включают борьбу с инфекцией пикорнавируса у млекопитающих

Соединения формулы I пригодны в качестве агентов против пикорнавируса

Соединения формул III, IV, XVII и XXI пригодны в качестве интермедиатов для получения соединения формулы I

Предпочтительными соединениями формулы I являются соединения, в которых

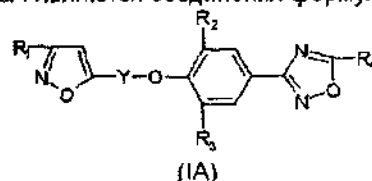
R₁ является C₁залкилом, C₁залкокси, гидроксид, циклопропилом, гидроксид-C₁залкилом, C₁залкокси-C₁залкилом или гидроксид-C₁залкокси,

Y является алкиленом, содержащим от 3 до 9 атомов углерода, особенно, от 3 до 5 атомов углерода,

R₂ и R₃ независимо являются водородом, C₁залкилом, C₁залкокси или галоидом, а

R₄ является C₁залкокси, гидроксид, галоидметилом, дигалоидметилом, тригалоидметилом, циклопропилом C₁залкоксикарбонил, гидроксид-C₁залкилом C₁залкокси-C₁залкилом, (C₁залкил)карбонилалкокси-C₁залкилом, циано, 2,2,2-трифторэтилом, 4-(метилфенил)-сульфонилметилом, N=Q или CON=Q, где N=Q является амина, C₁залкиламином или ди-(C₁залкил)амином

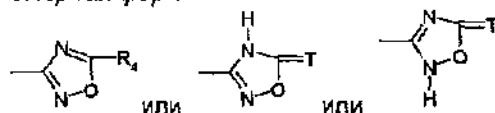
Более предпочтительными соединениями формулы I являются соединения формулы



где R₁, Y, R₂, R₃ и R₄ имеют указанные ранее для формулы I значения и особенно те, в которых R₁, Y, R₂, R₃ и R₄ имеют значения, указанные в предыдущем пункте для предпочтительных соединений формулы I

Особенно предпочтительными являются соединения формулы I или IA, в которых R₄ представляет C₁залкокси, трифторметил, дигалоидметил, тригалоидметил, циклоалкил или C₁залкокси-C₁залкил, особенно, трифторметил

Следует учитывать, что соединения настоящего изобретения, в которых 1,2,4-оксодиазольное кольцо замещено гидроксид, амина или алкиламином, могут существовать в любой из трех таутомерных форм



где R₄ представляет гидроксид, амина или алкиламином, а T представляет U, NH или N-алкил, и такие таутомеры входят в объем настоящего изобретения

В том смысле, как здесь использовано, если нет других специальных указаний, алкил, алкан, алкокси, циклоалкил и галоид каждый имеют следующие значения

алкил и алкокси относятся к алифатическим радикалам, включая разветвленные радикалы, содержащие от одного до пяти атомов углерода. Таким образом, алкильный фрагмент таких радика-

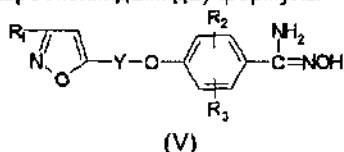
лов включает, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет.-бутил и пентил, алкан относится к одновалентным алифатическим радикалам, включая разветвленные радикалы, содержащие от одного до четырех атомов углерода. Так, алкановый фрагмент такого радикала включает, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил и втор-бутил;

циклоалкил относится к алициклическим радикалам, содержащим от трех до шести атомов, что иллюстрируется циклопропилом, галоид относится к брому, хлору, йоду или фтору.

В том смысле, как здесь использовано, гидроксиалкильные, алкоксиалкильные, гидрокси и алкоксигруппы могут находиться в любом доступном положении алкила. Так, гидроксиалкил и алкоксиалкил включают, например, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 2-гидроксиизопропил, 2,3,4 и 5-гидроксипентил и т. п., и их соответствующие простые алкилэферы

В том смысле, как здесь использовано, в гидроксиалкокси, гидроксильная группа может находиться в любом доступном положении алкокси, отличном от положения C-1. Так, гидроксиалкокси включают, например, 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксипропокси, 2-гидроксиизопропокси, 2- и 5-гидроксипентокси и т. п.

Соединения формулы I, в которых R_1 является алкилом, алкокси, циклоалкилом или алкоксиалкилом, Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 является гидроксильной, галоидметилом, дигалоидметилом, тригалоидметилом, циклоалкилом, алкоксикарбонилем, алкоксиалкилом, алканкарбонилалкилом или 2,2,2-трифторэтилом, можно получить способом, который включает осуществление взаимодействия амидоксима (N-гидроксикарбоксиамида) формулы



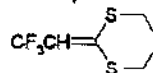
с галоидангидридом, R_4COX , алкилгалосидформиадом, $ROCOX$ в том случае, если R_4 в формуле I является гидроксильной, где R является метилом или этилом, или галоидангидридом, $(R_4CO)_2O$, где R_1 , Y , R_2 , R_3 и R_4 имеют указанные ранее значения в этом пункте, а X является бромом, хлором, фтором или йодом, в безводных условиях до получения соответствующего соединения формулы I. Этот способ включает следующие методики. В одном способе амидоксим Y подвергают взаимодействию с галоидангидридом или ангидридом кислоты в присутствии органического или неорганического основания, например, пиридина, триэтиламина или карбоната калия, в инертном растворителе, например, ацетоне, метилхлориде, хлороформе, толуоле или тетрагидрофуране, или в основании, которое также действует как растворитель, например, пиридине, при повышенной температуре (около 40-130°C), или при пониженной температуре (около 0-15°C). В последнем случае промежуточное о-ацильное производное $\{C(NH_2)=NOC(=O)-(R_4 \text{ или } OR)\}$ выделяют и нагревают при температуре в интервале от около 100-130°C в течение промежутка времени достаточно для циклизации до оксадиазола формулы I, что

обычно происходит за промежуток времени от около 5 минут до 4 часов. В другом способе амидоксим Y подвергают взаимодействию с галоидангидридом или ангидридом кислоты в кислоте, которая соответствует галоидангидриду или ангидриду кислоты при повышенной температуре (около 70-100°C).

Соединения формулы I, в которых R_1 представляет алкил, алкокси, циклоалкил или алкоксиалкил, Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 представляет дигалоидметил, тригалоидметил, циклоалкил, алкоксиалкил, алканкарбонилалкил или 2,2,2-трифторэтил, можно получить способом, который включает осуществление взаимодействия амидоксима Y с продуктом, полученным при взаимодействии карбоновой кислоты, R_4CO_2H , где R_1 , Y , R_2 и R_4 имеют указанные ранее в этом пункте значения, с сочетающим агентом N,N'-карбонилдиимидазолом, полученным как указано в примерах, в инертном растворителе, например, ацетоне, тетрагидрофуране, хлороформе, метилхлориде или толуоле, при повышенной температуре (около 40-80°C) до получения соответствующего соединения формулы I.

Соединения формулы I, в которых R_1 представляет алкил, алкокси, циклоалкил, или алкоксиалкил, Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 является аминогруппой, можно получить способом, который включает осуществление взаимодействия амидоксима Y , где R_1 , Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее в этом пункте значения, с галоидцианом, CNX_1 , где X_1 представляет бром, хлор или йод, в присутствии основания, например, бикарбоната калия или натрия, в спиртовом растворителе, например, этиловом спирте, при комнатной температуре до получения соединения формулы I, в котором R_4 является аминогруппой.

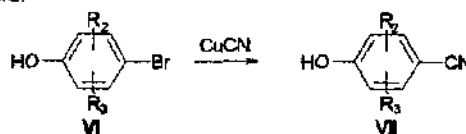
Соединения формулы I, в которых R_1 представляет алкил, алкокси, циклоалкил или алкоксиалкил, Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 является CH_2CF_3 , можно получить, осуществляя взаимодействие амидоксима Y , где R_1 имеет указанные ранее в этом пункте значения, а Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, с кетен-1,3-пропандитиолацеталем формулы

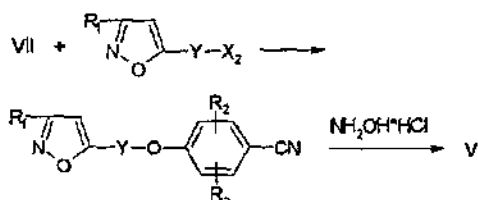


до получения соответствующего соединения формулы I

Амидоксим Y и кетен-1,3-пропандитиолацеталь подвергают взаимодействию в присутствии трифторацетата серебра в инертном растворителе, например, тетрагидрофуране, диоксане, диметилформамиде или N-метилпирролидиноне, при температуре в интервале от около 60 до около 100°C. Предпочтительно вести реакцию в темноте

Промежуточное соединение - амидоксим Y получают способом, изображенным на следующей схеме:



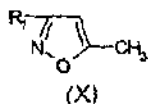


Бромфенол VI взаимодействует с цианидом меди в инертном растворителе при повышенной температуре, например, в диметилформамиде при температуре кипения с обратным холодильником до получения цианофенола VII. Последний подвергают взаимодействию с галсидизоксазолом VIII, где X_2 представляет хлор, бром или йод в сухом инертном растворителе, например, ацетонитриле или N-метилпирролидоне, в присутствии основания, например, карбоната калия или гидроксида натрия, необязательно в присутствии каталитического количества йодида калия или йодида натрия, при повышенной температуре (50-120°C) до получения цианосоединения IX. Цианосоединение IX реагирует с гидроксидамингидрохлоридом в присутствии основания, например, карбоната калия или натрия, ацетата натрия или гидроксида натрия, в спиртовом растворителе, например, этиловом спирте при повышенной температуре (50-150°C) до получения амидоксима Y.

Некоторые промежуточные соединения формулы IX, в которых R₁ представляет алкил, циклоалкил или алкоксиалкил, а Y, R₂ и R₃ имеют указанные ранее значения, можно получить при взаимодействии этилильного соединения XII описанного далее, с нитрилоксидом, R₁C≡N→O, где R₁ имеет указанные ранее в этом пункте значения по способу аналогичному тому, который описан далее для получения соединения I из этилильного соединения III.

Промежуточные бромфенолы формулы VI и цианфенолы формулы VII принадлежат к общеизвестному классу соединений и их легко получить известными способами

Промежуточные галоидизоксазолы формулы VIII можно получить способом, описанным в патенте США 4843087, например, при взаимодействии производного щелочного металла изоксазола формулы

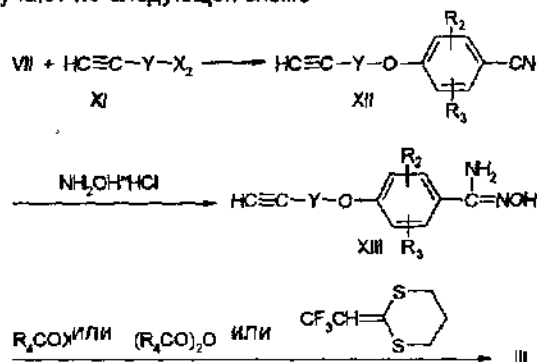


где R_1 представляет алкил, алкокси, циклоалкил или алкоксиалкил, с дигалидом, X_2Y-X_2 , где Y является алкиленом, содержащим от 2 до 8 атомов углерода, с X_2 имеет указанные ранее значения. Производное щелочного металла получают *in situ*, обрабатывая изоксазол X основанием органического щелочного металла, таким как бутиллитий или диизопропиламид лития в безводных условиях.

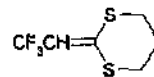
Соединения формулы I, в которых R₁ представляет алкил, циклоалкил или алкоксиалкил, Y, R₂ и R₃ имеют указанные ранее значения, а R₄ представляет алкокси, тригалометил, циклоалкил, алкоксикарбонил, алкоксиалкил или 2,2,2-трифторэтил, можно получить способом, который включает осуществление взаимодействия этилированного соединения формулы III указанного ранее, где R₆ имеет указанные ранее в этом пункте

значения для R_4 , с нитрилоксидом формулы $R_1C \equiv N \rightarrow O$, который получают *in situ* из гидроксиминогалида формулы $R_1C(X_3)=NOH$, где X_3 является хлором или бромом, в присутствии аминного основания, например, триэтиламина, пиридина или N-метилпирролидона. Гидроксиминогалиды, которые можно также получить *in situ*, принадлежат к общеизвестному классу соединений и их легко получить обычными способами, например, при взаимодействии соответствующего альдегидоксима ($R_1C=NOH$) с галоидирующим агентом, например, N-хлорсукцинимидом или бромом. Способ получения соединений формулы I за счет взаимодействия этинильного соединения формулы III, имеет место при нагревании реагентов в инертном полярном растворителе, например, диметилформамиде или N-метилпирролидоне, при температуре в интервале от около 20 до около 120°C.

Промежуточные соединения формулы III получают по следующей схеме:



Цианофенол VII подвергают взаимодействию с галоидалкином XI, где X_2 имеет указанные ранее значения, используя процедуру, описанную ранее для получения цианосоединения IX из соединений VII и VIII, до получения этилильного соединения формулы XII. Этилильное соединение XII подвергают взаимодействию с гидроксамингидрохлоридом, по способу аналогичному описанному ранее для получения амидоксима V из цианосоединения IX, до получения амидоксима формулы XIII. Амидоксим XIII подвергают взаимодействию с галоидангидридом R_4COX , ангидридом кислоты $(R_4CO)_2O$, карбоновой кислотой R_4CO_2H или



по способу, аналогичному описанному ранее для получения соединений формулы I из амидоксима Y

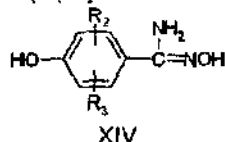
Галоидалкины формулы XI принадлежат к общеизвестному классу соединений

Соединения формулы I, в которых R₁ представляет алкил, алкокси, циклоалкил или алкоксиалкил, Y, R₂ и R₃ имеют указанные ранее значения, а R₄ представляет алкокси, тригалоидметил, циклоалкил, алкоксикарбонил, алкоксиарил или 2,2,2-трифторэтил, можно получить способом, который включает взаимодействие фенола формулы IV, приведенной ранее, где R₂ и R₃ имеют указанные ранее значения, а R₇ имеет указанные ранее в этом пункте значения для R₄, с галоидизоксазолом формулы VIII, где R₁ имеет указанные ранее в этом пункте значения, а Y и X₂ имеют ука-

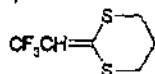
занные ранее значения, до получения соответствующего соединения формулы I. Этот способ используют аналогично тому, который описан ранее для получения цианосоединения IX при взаимодействии цианофенола VII и галоидизоксазола VIII.

Промежуточное соединение - галоидизоксазол VII можно получить как описано ранее

Промежуточные фенолы формулы IV можно получить при взаимодействии цианофенола VII с гидроксиламингидрохлоридом, используя способ аналогичный описанному ранее для получения амидоксима Y из цианосоединения IX до получения амидоксима формулы

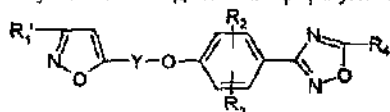


Амидоксим XIV подвергают взаимодействию с R_4COX , $(R_4CO)_2O$, R_4CO_2H или



используя процедуру, аналогичную процедуре, описанной ранее для получения соединений формулы I из амидоксима Y, до получения соответствующего фенола формулы IV

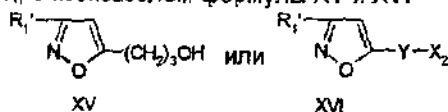
Соединения формулы I, в которых R_1 представляет гидроксилалкил, Y, R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 является дигалоидметилом, тригалоидметилом, циклоалкилом, алкоксиалкилом, 2,2,2-трифторэтилом или аминогруппой, можно получить из соединения формулы XVII



где R_1' представляет трет-бутилдиметилсилилоксиалкил $((CH_3)_3CSi(Me)_2O-alkyl)$, а Y, R_2 , R_3 и R_4 имеют указанные ранее в этом пункте значения, за счет отщепления трет-бутилдиметилсилилового эфира.

Отщепление трет-бутилдиметилсилилового эфира проводят, обрабатывая соединение XVII сильной органической кислотой, например, уксусной кислотой или трифторуксусной кислотой, или неорганической кислотой, например, тетрагидрофураном или диоксаном в присутствии воды при температуре в интервале от около 20 до около 60°C

Соединение формулы XVII, где R_4 представляет дигалоидметил, тригалоидметил, циклоалкил, алкоксиалкил или 2,2,2-трифторэтил, можно получить способом, который включает осуществление взаимодействия фенола IV, в котором R_2 и R_3 имеют определенные ранее значения, а R_7 имеет значения указанные ранее в этом пункте для R_4 , с изоксазолом формулы XV и XVI



где R_1' , Y и X_2 имеют указанные ранее значения

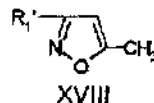
Фенол IV подвергают взаимодействию с галоидизоксазолом XVI, используя способ аналогичный описанному ранее для получения циано-

соединения IX из цианофенола VII и галоидизоксазола VIII.

Фенол IV подвергают взаимодействию с изоксазолом XV в присутствии диэтилазодикарбоксилата (ДЕАД) и трифенилфосфина в инертном растворителе, например, тетрагидрофуране, хлороформе, диметилформамиде или N-метилпирролидиноне, при температуре в интервале от около -20 до около 20°C.

Промежуточное соединение фенол IV можно получить по способу, описанному ранее.

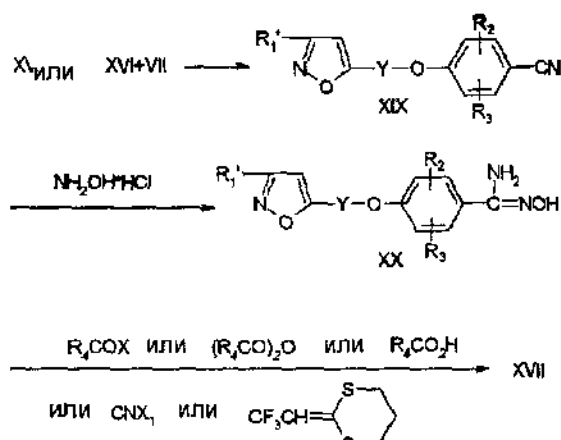
Промежуточные изоксазолы XV и XVI можно получить при взаимодействии изоксазола X, где R_1 является гидроксилалкилом, с трет-бутилдиметилсилилхлоридом до получения соответствующего трет-бутилдиметилсилилового эфира формулы



где R_1' имеет указанные ранее значения и взаимодействия производного щелочного металла соединения XVIII с этиленоксидом или X_2-Y-X_2 соответственно.

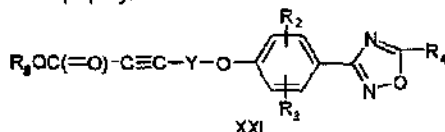
Изоксазол X, где R_1 является гидроксилалкилом, подвергают взаимодействию с трет-бутил(диметил)силилхлоридом в присутствии 4-(диметиламино)пиридина и основания, например, триэтиламина, пиридина или имидазола в сухом инертном растворителе, например, метилхлориде, хлороформе или тетрагидрофуране, при комнатной температуре до получения соединения XVIII. Изоксазол XV получают при взаимодействии производного щелочного металла соединения XVIII с этиленоксидом, предпочтительно, в присутствии хелатирующего агента, например, N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина или гексаметилфосфортриамида в сухом инертном растворителе, например, тетрагидрофуране, при температуре в интервале от около -78 до около 20°C. Производное щелочного металла получают in situ за счет взаимодействия соединения XVIII с органическим основанием щелочного металла, например, бутиллитием - или литийдиизопропиламидом в безводных условиях.

Соединение формулы XVII, где R_4 представляет дигалоидметил, тригалоидметил, циклоалкил, алкоксиалкил или 2,2,2-трифторэтил, можно получить также, как и соединение формулы, где R_4 является аминогруппой в соответствии со схемой



Реакцию соединения XV или XVI с цианосоединением VII до получения соединения XIX ведут по способу, аналогичному описанному ранее для получения соединения XVII за счет взаимодействия фенола IV с изоксазолом XV или галоидизоксазолом XVI, соответственно. Реакцию цианосоединения XIX с гидроксилмингидрохлоридом до получения амидоксима XX, и последнего с галоидангидридом, ангидридом кислоты, карбоновой кислотой, галоидцианом или кетен-1,3-пропандитиолацеталем до получения соединения XVII можно вести способом, аналогичным описанному ранее для получения амидоксима Y из цианосоединения IX и для получения соединения формулы I из амидоксима Y.

Соединения формулы I, где R_1 представляет гидроксил, Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 представляет циклоалкил или алкоксиалкил, можно получить при взаимодействии соединения формулы XXI



где R_5 представляет алкил, а Y , R_2 , R_3 и R_4 имеют указанные ранее значения в этом пункте, с гидроксилмингидрохлоридом до получения соединения формулы I, где R_1 является гидроксил.

Соединение XXI подвергают взаимодействию с гидроксилмингидрохлоридом в присутствии основания, например, гидроксида натрия и воды в спиртовом растворителе, например, метиловом или этиловом спирте, при комнатной температуре в интервале температур от около 0 до около 25°C.

Промежуточные соединения формулы XXI можно получить при взаимодействии производного щелочного металла соединения III, где R_6 имеет значения, указанные для R_4 соединения XXI, с алкилгалоидформиадом, $R_6\text{COX}$, где X имеет указанные ранее значения. Реакция идет в сухом инертном растворителе, например, тетрагидрофуране или диоксане, при начальной температуре от около -78 до около -20°C с последующим нагреванием до около 20-25°C. Производное щелочного металла можно получить *in situ* при взаимодействии соединения III с органо-щелочным металлом, например, бутиллитий или литий-диизопропиламидом в безводных условиях.

Некоторые соединения формулы I являются промежуточными для других соединений формулы I, как указано ранее.

Галоидангидриды кислот используют в ранее описанных способах получения соединений формулы I и их промежуточных соединений, принадлежащих к хорошо известным классам соединений, и их можно легко получить известными способами.

Соединение формулы I, где R_1 представляет алкил, циклоалкил или алкоксиалкил, Y , R_2 , R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 является алкокси или $\text{N}=\text{Q}$, где $\text{N}=\text{Q}$ является алкиламино или диалкиламино, можно получить из соответствующих соединений формулы I, где R_4 является трихлорметил. В том случае, если R_4 является алкокси, трихлорметильное соединение подвергают взаимодействию с алкоксидом щелочного металла, например, метоксидом натрия или этоксидом натрия, и в этом случае, если R_4 является $\text{N}=\text{Q}$, с амином $[\text{HN}=\text{q}]$, в подходящем растворителе, например, диметилформамиде или N-метилпирролидине, при комнатной температуре до получения соответствующего соединения формулы I, где R_4 является алкокси, алкиламино или диалкиламино.

Соединения формулы I, где R_1 является гидроксилалкилом, Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 представляет гидроксил, дигалоидметил, тригалоидметил, циклоалкил, гидроксилалкил, 2,2,2-трифторэтил или амино, можно получить из соответствующего соединения, где R_1 является алкоксиалкилом, за счет эфирного отщепления алкоксиалкильного фрагмента. Алкоксиалкильное соединение обрабатывают триметилсилилйодидом в сухом инертном растворителе, например, 1,2-дихлорэтано, хлороформе или ацетонитриле, при температуре в интервале от около 60 до около 80°C до получения соответствующего гидроксилалкильного соединения.

Соединения формулы I, где R_1 представляет алкил, алкокси, циклоалкил или алкоксиалкил, Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 является $\text{CON}=\text{Q}$, где $\text{N}=\text{Q}$ является амино, алкиламино или диалкиламино, можно получить при взаимодействии соответствующего соединения формулы I, где R_4 является алкоксикарбонил, с амином $\text{HN}=\text{Q}$ в полярном растворителе, например, этиловом спирте или N-метилпирролидине, при комнатной температуре до получения соответствующего соединения, где R_4 является $\text{CON}=\text{Q}$.

Соединения формулы I, где R_1 является алкилом, алкокси, циклоалкилом или алкоксиалкилом, Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 является циано, можно получить из соответствующего соединения, где R_4 является $\text{CON}=\text{Q}$, где $\text{N}=\text{Q}$ является амино, за счет обработки последнего трифторуксусным ангидридом в присутствии основания, например, пиридина или триэтиламина, в сухом инертном растворителе, например, тетрагидрофуране, хлороформе или 1,2-дихлорэтано, при температуре в интервале от около 0 до около 20°C.

Соединения формулы I, где R_1 является алкокси или гидроксилалкокси, Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 является алкокси,

тригалоидметилом, циклоалкилом, алкоксиалкилом, 2,2,2-трифторэтилом или диалкиламином, можно получить этерификацией соответствующего соединения формулы I, где R_1 является гидрокси. Этерификация протекает при взаимодействии гидроксильного соединения с алкилгаллидом или гидроксиалкилгаллидом, где галлид является бромидом, хлоридом или йодидом в присутствии основания, например, карбоната калия или карбоната натрия в сухом инертном растворителе, например, ацетоне, бутаноне или ацетонитриле, при температуре в интервале от около 50 до около 90°C.

Соединения формулы I, где R_1 представляет алкил, циклоалкил, гидроксильный алкил, алкоксиалкил или гидроксильный алкокси, Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 является гидроксильным алкилом, можно получить трансэтерификацией соответствующего соединения формулы I, где R_4 является алканкарбонилалкоксиалкилом. Трансэтерификацию ведут, обрабатывая алканкарбонилалкоксиалкильное соединение неорганическим или органическим основанием, например, карбонатом калия, бикарбонатом натрия или триэтиламином в спиртовом растворителе, например, метилом или этиловым спиртом при комнатной температуре.

Соединения формулы I, где R_1 представляет алкил, циклоалкил или гидроксильный алкил, Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 является гидроксильным алкилом, можно также получить эфирным отщеплением соответствующего соединения формулы I, где R_4 является алкоксиалкилом. Эфирное отщепление можно вести, обрабатывая алкоксисоединение триметилсилилйодидом способом, аналогичным описанному для получения соединения формулы I, где R_1 является гидроксильным алкилом.

Соединение формулы I, где R_1 представляет алкил, алкокси, циклоалкил, гидроксильный алкил, алкоксиалкил или гидроксильный алкокси, Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 является йодометилом, можно получить из соответствующего соединения формулы I, где R_4 представляет хлорметил, при взаимодействии с йодидом щелочного металла, например, йодидом натрия. Реакция идет при обработке хлорметильного соединения йодидом щелочного металла, например, йодидом натрия или калия, в инертном растворителе, например, ацетоне или бутаноне при температуре около 20°C.

Соединения формулы I, где R_1 представляет алкил, алкокси, циклоалкил или алкоксиалкил, Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 представляет (4-метилфенил)сульфонилалкоксиметил, получают из соответствующего соединения формулы I, где R_4 представляет гидроксиметил, при взаимодействии с (4-метилфенил)сульфонилгаллоидом, где галлоид является бромом, хлором или йодом, в присутствии неорганического основания, например, карбоната калия или бикарбоната натрия. Реакция идет при взаимодействии реагентов в инертном растворителе, например, метилхлориде, хлороформе или 1,2-дихлорэтаноле, при температуре около 20°C.

Соединения формулы I являются достаточно основными для образования стабильных солей присоединения кислот, с сильными кислотами, и

такие соли также входят в объем настоящего изобретения. Природа соли присоединения кислоты не существенна при условии, что она получена из аниона кислоты, которая практически не токсична по отношению к организмам животных. Соответствующие соли присоединения кислот включают гидрохлорид, гидробромид, сульфат, кислый сульфат, малеат, цитрат, тартрат, метансульфонат, пара-толуолсульфонат, додецилсульфонат и циклогексансульфонат. Соли присоединения кислот получают обычными способами, известными специалистам.

В различных способах, описанных ранее, для получения соединений настоящего изобретения, следует учитывать, что реакцию следует вести в течение промежутка времени, достаточного для того, чтобы обеспечить получение целевого продукта, и что для каждого конкретного типа реакции время реакции будет зависеть от одного или более из таких факторов, как например, природа реагентов, используемый растворитель и/или температура проведения этой реакции.

Противовирусные соединения настоящего изобретения создают для использования за счет приготовления разбавленного раствора или суспензии в фармацевтически приемлемой водной, органической или водно-органической среде для поверхностного или парентерального введения внутривенной или внутримышечной инъекцией, или офтальмологического применения или через нос, или приготавливают в виде таблеток или водных растворов с соответствующими эксципиентами для орального приема.

Структуры соединений настоящего изобретения были установлены с помощью типов синтеза и элементного анализа, а также с помощью ИК спектроскопии, ЯМР и/или масс-спектров.

Далее настоящее изобретение будет описано со ссылкой на следующие примеры, которые ни в каком образом не ограничивают объем изобретения.

Пример 1.

а) 3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропиловый спирт
3,5-диметилизоксазол (X) (220 г, 2,27 моля) в 2,2 л тетрагидрофурана в атмосфере азота охлаждают при перемешивании до -75°C и за 1 час добавляют 908 мл 2,5М н-бутиллития (2,27 моля) в гексанах, поддерживая при этом температуру менее 65°C. Охлажденный раствор перемешивают в течение 30 минут, после завершения добавления, а затем обрабатывают при -70°C раствором 112 г (2,54 моля) этиленоксида в 390 мл тетрагидрофурана за промежуток времени 1,5 часа, поддерживая при этом температуру около -65°C и перемешивая в течение ночи. Смесь при 8°C гасят при продолжении охлаждения в бане при 8°C, добавляя 1,2 и 2,5М соляной кислоты за промежуток времени 20 минут, причем за это время температура повышается до 23°C, и перемешивают в течение 10 минут. Органическую фазу выделяют, промывают 500 мл воды и концентрируют до получения 147 г указанного в заглавии соединения в виде коричневого масла. Объединенные водные фазы (исходную + фазу промывки) экстрагируют метил-трет.-бутиловым эфиром (3x200 мл) и объединенные органические экстракты концентриру-

ют до получения дополнительно 125 г указанного в заглавии соединения в виде коричневого масла

b) 3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилхлорид (VII)

К продукту из части (a) (125 г, 0,885 моля) в 1225 мл метилхлорида добавляют 192 мл (2,63 моля) тионилхлорида за промежуток времени около 1 часа, причем за это время температура повышается до 40°C при осторожном перемешивании. Нагревание при кипячении с обратным холодильником продолжают в течение 3 часов, реакционную смесь оставляют на ночь, а затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь добавляют равномерной струйкой к 3 кг ледяной воды при интенсивном перемешивании, причем перемешивание продолжают в течение 1 часа, и выделяют водную фазу. К органической базе добавляют 1 л воды, а затем 161 г твердого бикарбоната натрия порциями при интенсивном перемешивании. Органическую фазу выделяют и концентрируют в вакууме до получения черно-коричневого масла, которое очищают пленочной перегонкой до получения 94 г указанного в заглавии соединения в виде желтого масла с т. кипения 65°C / 0,09 мм

c) 3,5-диметил-4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-бензонитрил (IX)

Смесь 3,5-диметил-4-гидроксибензонитрила (VII) (7,36 г, 50,0 моля), сухого N-метилпирролидинона (100 мл), измельченного карбоната калия (13,8 г, 100 молей), йодида калия (0,84 г, 5,0 ммоль) и продукта из части (b) (12,0 г, 75,0 ммоль) перемешивают при 60°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разделяют между 200 мл воды и 100 мл этилацетата. Водный слой дважды экстрагируют порциями по 50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают водой, рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме до получения 18,3 г желтого масла. Жидкостная хроматография среднего давления (силикагель 60, 50x460 мм, 25% этилацетат гексанах) обеспечивает 12,7 г (94,1%) чистого указанного в заглавии соединения в виде твердого белого продукта 46-48°C (метанол).

d) 3,5-диметил-4-(3-((3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-N-гидроксибензолкарбоксимид (V)

Смесь продукта, полученного в части (c) (18,4 г, 68,1 ммоль) абсолютного этанола (200 мл), измельченного карбоната калия (46,9 г, 0,34 моля) и гидроксиамингидрохлорида (23,6 г, 0,34 моля) кипятят с обратным холодильником в течение 18 часов. Горячую смесь фильтруют и оставшуюся твердую часть промывают горячим этанолом. Объединенные фильтраты концентрируют в вакууме до получения 19,4 г (93,9%) указанного в заглавии соединения в виде белого порошка, который был достаточной степени чистоты, чтобы быть использованным на последних стадиях. Образец перекристаллизовывают из этанола до получения белого твердого продукта с т. плавления 129-130,5°C.

e) 5-(3-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилоксазол (1, R₁=CH₃, Y=(CH₂)₃, R₂ и R₃=2,6-(CH₃)₂, R₄=CF₃)

К раствору продукта из части (d) (4,38 г, 14,4 моля) в 8,0 мл сухого пиридина добавляют 4,07 мл (28,8 моля) трифторуксусного ангидрида

со скоростью, которая поддерживает умеренный рефлекс. После добавления смеси дают остыть до комнатной температуры и разбавляют водой. Полученный твердый продукт промывают водой, сушат в вакууме и очищают хроматографически (силикагель 60, 15-40% этилацетата в гексанах) до получения 4,76 г чистого указанного в заглавии соединения в виде белого твердого продукта. Т. пл 61-62°C.

Пример 2.

a) 3,5-дифтор-4-гидроксибензонитрил (VII)

Смесь 4-бром-2,6-дифторфенола (VI) (4,00 г, 19,0 ммоль), цианида меди (I) (0,72 г, 19,0 ммоль) и диметилформамида (400 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов, охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (150 мл) и фильтруют. Полученную желто-коричневую твердую часть промывают водой и оставляют. Объединенные фильтраты подкисляют (1N HCl) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом магния, концентрируют в вакууме и очищают хроматографически с мгновенным испарением (силикагель 60, 20% этилацетат в гексанах) до получения 1,03 г чистого указанного в заглавии соединения в виде грязно-белого твердого продукта, т. плавления 195-197°C.

Полученный желто-коричневый твердый продукт суспендируют в этилацетате с небольшим количеством ацетона, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток разделяют между этилацетатом и 1N HCl. Водную фазу экстрагируют этилацетатом, и объединенные органические фазы очищают, как было указано ранее, до получения дополнительных 0,45 г (49% полный выход) чистого указанного в заглавии соединения.

Нижеследующие соединения получают способами, аналогичными способу примера 1 (c)

Пример	Соединение
2b	3,5-дифтор-4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-бензонитрил, (IX) т. пл. 23-24,5°C (эфир (гексаны) - полученный из 3,5-дифтор-4-гидроксибензонитрила (VII), и продукт примера 1b (VIII), выход 49,1%
3a	3,5-дифтор-4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-бензонитрил, (IX) т.пл. 69,5-70,5°C (метанол)/(белый твердый продукт) - полученный из 3,5-дифтор-4-гидроксибензонитрила (VII), и продукт примера 1b (VIII), выход 80,7%

Нижеследующие соединения получают способом, аналогичным способу примера 1d:

Пример	Соединение
2c	3,5-дифтор-4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-N-гидроксибензолкарбоксимид (V), т. пл 122-124°C, получен из продукта примера 2b (IX), выход 86%. Сырой продукт очищают, суспендируя в 10% этаноле в хлороформе, фильтруя, концентрируя в вакууме и тщательно растирая полученный твердый белый продукт в холодном хлороформе
3b	3,5-дихлор-4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-N-гидроксибензолкарбоксимид (V) получают из

	продукта примера 3а (IX) (0,5 г), 0,78 г продукта получают после концентрирования фильтратов в виде маслянистого твердого вещества, и используют на следующей стадии.
--	---

Нижеследующие соединения получают способом, аналогичным примеру 1е:

Пример	Соединение
2d	5-(3-(2,6-дифтор-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-F/2$, $R_4=CF_3$), т. пл. 36-37°C (гексаны) (белый твердый продукт) из продукта примера 2с (V) и трифторуксусного ангидрида, выход 44,5%
3с	5-(3-(2,6-дихлор-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-Cl/2$, $R_4=CF_3$), т. пл. 65-67°C (гексаны) (белый твердый продукт) из продукта примера 3b (V) и трифторуксусного ангидрида, выход 80,5%
4	5-(3-(4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметилфенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, R_4 - циклопропил), т. пл. 85-88°C (метанол), (белый твердый продукт) из продукта примера 1d (V) и циклопропанкарбонилхлорида, выход 71,0%
5	5-(3-(2,6-диметил-4-(5-метоксиметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CH_2OCH_3$), т. пл. 63-64°C (эфир/гексан) (белый твердый продукт) из продукта примера 1d (V) и метоксиацетилхлорида, выход 76,1%
6	5-(3-(2,6-диметил-4-(5-фторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CH_2F$), т. пл. 80-80,5°C (метанол) (белый твердый продукт) из продукта примера 1d (V) и фторацетилхлорида, выход 67,8%
7	5-(3-(2,6-диметил-4-(5-этоксикарбонил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CO_2CH_2CH_3$), т.пл. 105-106°C (этилацетат/гексан) (белый твердый продукт) из продукта примера 1d (V) и этилоксалилхлорида, выход 67,8%

Пример 8.

5-(3-(2,6-диметил-4-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (таутомер 1, где $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=OH$).

К охлажденной (0°C) суспензии продукта примера 1d (V) (3,03 г, 10,0 ммоль), сухого ацетона (30 мл) и тонко измельченного карбоната калия (1,52 г, 11 ммоль) прикапывают раствор этилхлорформата (1,05 мл, 11,0 ммоль) в ацетоне

(5,5 мл) После перемешивания при 0°C в течение часа реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют метилхлоридом (3x25 мл) Объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют через короткую колонку Флорисил и концентрируют в вакууме до получения неочищенного интермедиата - О-ацильного производного в виде грязно-белого твердого продукта, который затем нагревают при 120-130°C в течение 45 минут до получения указанного в заглавии соединения (2,38 г, 75,4%), т. пл. 194-195°C (метанол), (белые иголки).

Нижеследующие соединения получают способом примера 8:

Пример	Соединение
9	5-(3-(2,6-диметил-4-(5-метилкарбонил-оксиметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CH_2COCH_3$), т. пл. 71-73°C (эфир/гексаны) (белое твердое вещество) из продукта примера 1d (V) и ацетоксиацетилхлорида, выход 71,3%. Неочищенный продукт очищают хроматографически (силикагель 60, 35% этилацетат в гексанах)
10	5-(3-(4-(5-хлорметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметилфенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CH_2Cl$), т.пл. 75-76°C (метанол), (белый твердый продукт) из продукта примера 1d (V) и хлорацетилхлорида Неочищенный продукт очищают хроматографически (силикагель 60, 20% этилацетат в гексанах), выход 76,2%
11	5-(3-(2,6-диметил-4-(5-(1-метилкарбонил-оксипропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CH(CH_3)COCH_3$), т. пл. 77-77,5°C (белый твердый продукт) из продукта примера 1d (V) и 2-ацетоксипропионилхлорида, выход 64,6%

Пример 12.

5-(3-(2,6-диметил-4-(5-трихлорметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CCl_3$).

Трихлоруксусную кислоту (22,8 г, 140 ммоль) добавляют к продукту примера 1d (V) (10,6 г, 34,8 ммоль) и нагревают при 85°C до получения густого раствора. Трихлорацетилхлорид (14,5 мл, 69,6 ммоль) добавляют тремя равными порциями. После добавления первой порции начинается интенсивная реакция. Смесь нагревают в течение дополнительного часа при 94°C. Охлажденную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом (3x25 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме до получения 10,1 г органического масла. После хроматографической обработки (силикагель 60, метилхлорид) получают 6,94 г желтого масла, которое кристаллизуется из метанола до получения 5,03 г чистого соединения

указанного в заглавии в виде белых иголок. Т. пл. 77-77,5°C

Пример 13.

5-(3-(4-(5-дихлорметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметилфенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CHCl_2$)

Дихлоруксусную кислоту (1,24 мл, 15,0 ммоль) добавляют к продукту примера 1d (V) (1,14 г, 3,76 ммоль) и нагревают при 85°C до получения раствора. Быстро прикапывают дихлоруксусный ангидрид (1,14 мл, 7,52 ммоль) и перемешивают при 85°C в течение дополнительного часа. После обработки по способу примера 12 получают 1,51 г желто-коричневого масла, которое после хроматографической очистки (силикагель 60, 25 этилацетат в гексанах) дает 1,37 г (91,3%) чистого указанного в заглавии продукта в виде бледно-желтого масла, которое при стоянии отверждается. Т. пл. 52-53°C (этанол).

Пример 14.

5-(3-(4-(5-диформетил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметилфенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CHF_2$).

Дифторуксусную кислоту (0,31 мл, 5,0 ммоль) добавляют к холодному (-25°C) раствору N,N'-карбонилдимидазола (0,80 г, 5,0 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (5,0 мл). Спустя 5 минут полученную суспензию быстро прикапывают к раствору продукта примера 1d (V) в сухом тетрагидрофуране. Полученную смесь кипятят в течение 2 часов с обратным холодильником, охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывают водой, рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме до получения 0,78 г бледно-желтого твердого вещества. После хроматографической обработки (силикагель 60, 30% этилацетат в гексанах) получают 0,55 г чистого указанного в заглавии соединения в виде бледно-желтого масла, которое при стоянии отверждается. Т. пл. 70,5-71°C.

Пример 15.

5-(3-(4-(5-имино-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)диметилфенокси)пропил)-3-метилизоксазол (таутомер 1, где $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=NH_2$)

Бромцан (1,17 г, 11,0 ммоль) добавляют порциями к смеси продукта примера 1d (V) (3,03 г, 10,0 ммоль) и бикарбонату калия (1,10 г, 11,0 ммоль) в 50% водном этаноле (8,0 мл).

Спустя 15 минут густую желтую суспензию разбавляют водой и фильтруют. Полученное твердое вещество желтого цвета промывают водой и эфиром до получения 1,48 г (45,1%) чистого указанного в заглавии соединения в виде желтого порошка, т. пл. 175-183°C

Пример 16.

5-(3-(2,6-диметил-4-(5-метокси-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=OCH_3$)

Продукт примера 12 (I) (627 мг, 1,46 ммоль) добавляют к свежеприготовленному раствору метоксида натрия в метаноле (1,5 эквивалента натрия в 5 мл метанола в сухом диметилформамиде (3-5 мл)) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15-30 минут. Реакционную смесь разбавляют водой и экстраги-

руют этилацетатом (3 х). Объединенные органические экстракты промывают водой, рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток (0,64 г) очищают хроматографически (силикагель 60, вначале 2% метанолом в метилеңхлориде, а затем 5% этилацетатом в метилеңхлориде) до получения чистого указанного в заглавии соединения (308 мг) в виде бесцветного масла, которое кристаллизуют из метанола. Т. пл. 64,5-65,5°C (белое твердое вещество).

Пример 17.

5-(3-(2,6-диметил-4-(5-этокси-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=OCH_2CH_3$).

По способу примера 16, но используя этоксид натрия в этаноле вместо метоксида натрия в метаноле, получают из продукта примера 12 (I) (905 мг, 2,10 ммоль) сырой остаток (1,8 г), который очищают хроматографически (силикагель 60, 2% этилацетат в метилеңхлориде) до получения 0,52 г (69%) чистого указанного в заглавии соединения в виде желтого твердого продукта, т. пл. 70-72,5°C (этанол).

Пример 18.

5-(3-(2,6-диметил-4-(5-метилимино-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (таутомер 1, где $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=NHCH_3$).

Продукт примера 12 (I) (1,00 г, 2,32 ммоль) добавляют к 5 мл 40% водного метиламина в диметилформамиде (3-5 мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом (3 х). Объединенные органические экстракты промывают водой, рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток (0,54 г) очищают хроматографически (силикагель 60, вначале 2% метанолом в метилеңхлориде, а затем 50% этилацетатом в гексанах) до получения 300 мг (37,5%) чистого указанного в заглавии соединения в виде желтого твердого вещества, т. пл. 126,5-127°C (этанол).

Пример 19

5-(3-(2,6-диметил-4-(5-диметиламино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=N(CH_3)_2$)

По способу примера 18, но используя 40% водный диметиламин вместо 40% водного метиламина и, снижая время реакции до 15-30 минут, получают из продукта примера 12 (I) (0,97 г, 2,2 ммоль) неочищенный остаток (0,75 г), который очищают хроматографически (силикагель 60, 50% этилацетат (гексаны) до получения 0,70 г (84%) чистого указанного в заглавии соединения в виде бледно-желтого твердого продукта, т. пл. 123-124°C (этанол).

Пример 20.

а) 3,5-диметил-4-(3-этинилпропокси)-бензонитрил (XII)

По способу примера 1с и используя 14,7 г (100 ммоль) 3,5-диметил-4-гидроксibenзонитрил (VII), и заменяя продукт примера 1b (VIII) на 5-хлор-1-пентин (XI) (12,7 мл, 120 ммоль) получают

красно-коричневое масло, которое очищают хроматографически (силикагель 60, 15% этилацетат в гексанах) до получения чистого указанного в заглавии соединения (21,2 г, 99,4%) в виде бледно-желтого масла

б) 3,5-дифтор-4-(3-этинилпропокси)-N-гидроксибензолкарбосимидамин (XIII)

По способу примера 1d и используя 13,0 г (61,0 ммоль) продукта из части (а), получают указанное в заглавии соединение (14,9 г, 99,3%) в виде белого твердого продукта, который имеет достаточную степень чистоты для использования на следующей стадии

с) 3-(3,5-диметил-4-(3-этинилпропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол (III)

По способу примера 1e, используя 7,40 г (30,0 ммоль) продукта части (б), 9,0 мл сухого пиридина и 8,50 мл трифторуксусного ангидрида, получают чистое указанное в заглавии соединение (6,42 г, 65,9%) в виде бледно-желтого масла, которое кристаллизуют из метанола до получения указанного в заглавии соединения в виде белого твердого продукта, т.пл. 45,5-48°C

Способ 1. Общий способ получения соединений примеров 21, 22, 23, 28а и 29а (далее)

К раствору N-хлорсукцинимиды (NCS, 1,8-2,5 эквивалентов) в сухом N,N-диметилформамиде или N-метилпирролидоне (1,6-3,0 мл на ммоль NCS) и 1-2 каплей пиридина, прикапывают раствор оксима (1,8-2,5 эквивалента) в том же растворителе (0,40-0,80 мл на ммоль оксима). Внутреннюю температуру поддерживают при 25-30°C с помощью водной бани (25°C). Спустя час при комнатной температуре добавляют раствор соответствующего этинильного соединения (формула III или XII) (1 эквивалент) в том же самом растворителе (0,80 мл на ммоль этинильного соединения). Реакционную смесь нагревают до 85-90°C, и прикапывают раствор триэтиламина (TEA, 1,8-2,5 эквивалента) в том же растворителе (0,80-1,6 мл на ммоль TEA) за 45-90 минут. Спустя еще час при 85-90°C полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом (3 х). Объединенные органические фазы промывают 10% H₂SO₄, водой, раствором, сушат над сульфатом (магния или натрия) и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают хроматографически (силикагель 60, 15-40% этилацетата в гексанах)

Нижеследующие соединения получают по способу 1

Пример	Соединение
21	5-(3-(2,6-диметил-4-(трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-(метоксиметил)изоксазол (1, R ₁ =CH ₂ OCH ₃ , Y=(CH ₂) ₃ , R ₂ и R ₃ =2,6-(CH ₃) ₂ , R ₄ =CF ₃), бесцветное масло (выход 70,1%) - из продукта примера 20с (III) (2,00 г, 6,17 ммоль) и метоксиацетальдегидоксима (1,10 г, 12,3 ммоль)
22	5-(3-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-(этоксиметил)изоксазол (1, R ₁ =CH ₂ OCH ₂ CH ₃ , Y=(CH ₂) ₃ , R ₂ и R ₃ =2,6-(CH ₃) ₂ , R ₄ =CF ₃), т.пл. 24-25°C (метанол) (белый порошок) (выход 70,1%) - из продукта примера 20с (III) (2,00 г, 6,17

	ммоль) и 2-этоксияцетальдегидоксима (1,27 г, 12,3 ммоль)
23	3-циклопропил-5-(3-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)изоксазол (1, R ₁ =циклопропил, Y=(CH ₂) ₃ , R ₂ и R ₃ =2,6-(CH ₃) ₂ , R ₄ =C(F ₃) ₂ , т.пл. 63,5-65°C (этанол) (белые иголки) (выход 82%) - из продукта примера 20с (III) (0,92 г, 2,8 ммоль) и циклопропилкарбосальдегидоксима (0,48 г, 5,6 ммоль)

2-этоксияцетальдегидоксим (использованной ранее в примере 22)

Раствор гидроксилламингидрохлорида (18,8 г, 0,270 моля) этанол (25 мл), вода (40 мл) и 1,1,2-триэтоксиган нагревают при 45°C в течение 30 минут, охлаждают до комнатной температуры и экстрагируют эфиром (3 х). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом магния, концентрируют в вакууме, и фильтруют через небольшие комки ваты до получения 10,1 г указанного в заглавии соединения в виде бледно-желтого масла, которое использует без дальнейшей очистки

Пример 24

5-циклопропил-3-(3,5-диметил-4-(3-этинилпропокси)фенил)-2,2,4-оксадиазол (III)

По способу примера 1a и используя 5,00 г (20,3 ммоль) продукта примера 20b (XIII), 75 мл сухого пиридина и 2,77 мл (30,5 ммоль) циклопропилкарбонилхлорида получают чистое указанное в заглавии соединение (3,98 г, 66,2%) в виде почти бесцветного масла, которое отверждается при стоянии, т.пл. 45-46°C (метанол)

Способ 2. Общий способ получения соединений примеров 25, 26 и 27 (далее)

К охлажденному (0°C) раствору соответствующего альдегидоксима (2,5 эквивалента) в сухом диметилформамиде (DMF) XX (15 мл) добавляют 1 порцию N-хлорсукцинимиды (NCS) (2,5 эквивалента). Спустя 1-2 часа продукт примера 24 (1 эквивалент) добавляют, и все это нагревают до 80°C. Раствор триэтиламина (2,5 эквивалента) в сухом DMF (5 мл) прикапывают за 90 минут. Полученную смесь нагревают еще 18 часов. После обработки по способу примера 21 получают чистый продукт

Нижеследующие соединения получают по способу 2

Пример 25

5-(3-(5-(циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметил-фенокси)пропил)-3-этилизоксазол (1, R₁=CH₂CH₃, Y=(CH₂)₃, R₂ и R₃=2,6-(CH₃)₂, R₄=циклопропил), бесцветное масло - из продукта 24 (III) и пропиональдегидоксима, выход 67%

Пример 26

5-(3-(5-(циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметил-фенокси)пропил)-3-(метоксиметил)-изоксазол (1, R₁=CH₂OCH₃, Y=(CH₂)₃, R₂ и R₃=2,6-(CH₃)₂, R₄=циклопропил), т.пл. 44-45°C (метанол) (белый твердый продукт) - из продукта примера 24 (III) и метоксиацетальдегидоксима, выход 26,1% (из комбинации двух опытов)

Пример 27

5-(3-(5-(циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметил-фенокси)пропил)-3-циклопропилизоксазол (1, R₁=R₄=циклопропил, Y=(CH₂)₃, R₂ и R₃

= 2,6-(CH₃)₂, т. пл. 59-60°C (метанол) (белый твердый продукт) - из продукта примера 24 (III) и циклопропилкарбоксальдегидоксима, выход 60,4

Пример 28.

а) 3,5-диметил-4-(3-(3-этилизоксазол-5-ил)пропилокси)-бензонитрил (XI)

По способу примера 1 (приведенному ранее), но опуская пиридин и используя пропиональдегидоксим (8,6 г, 116 ммоль) и продукт примера 20а (XII) (10,1 г, 47,0 ммоль) получают 4,90 г (36,7%) чистого соединения указанного в заглавии, т. пл. 53,5-54,5°C (этанол)

б) 3,5-диметил-4-(3-(3-этилизоксазол-5-ил)пропилокси)-N-гидроксибензолкарбоксимидамид (V)

Смесь продукта части (а) (2,01 г, 7,50 ммоль), этанола (20 мл), гидроксиламингидрохлорид (2,61 г, 37,5 ммоль) и тонко измельченного карбоната калия (5,20 г, 37,5 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 18 часов. Полученную смесь фильтруют в горячем виде, фильтровальную лепешку промывают этанолом и объединенные фильтраты концентрируют в вакууме до получения 2,57 г неочищенного указанного в заглавии соединения в виде пастообразного желтого твердого продукта, который используют далее без дополнительной обработки.

с) 5-(3-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-этилизоксазол (1; R₁=CH₂CH₃, Y=(CH₂)₃, R₂ и R₃ = 2,6-(CH₃)₂, R₄=CF₃)

Весь продукт из части (б) растворяют в пиридине (2,3 мл) и трифторуксусном ангидриде (2,1 мл, 15 ммоль) добавляют по каплям. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и экстрагируют метиленхлоридом (3 х). Объединенные органические фазы промывают 1н HCl, водой, рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Получают бледно-желтое масло (2,15 г), его обрабатывают хроматографически (силикагель 60, метиленхлорид) до получения 2,10 г (70,7%) чистого соединения указанного в заглавии в виде белого твердого продукта, т. пл. 137-138°C (метанол).

Пример 29.

а) 3,5-диметил-4-(3-(3-(2-метоксиэтил)изоксазол-5-ил)-пропилокси)бензонитрил (IX)

По способу 1 (изложенному ранее) и используя 3-метоксипропиональдегидоксима (1,94 г, 18,8 ммоль) и продукт примера 20а (XII) (2,20 г, 10,3 ммоль) получают 1,51 г (46,5%) чистого, указанного в заглавии, соединения в виде бесцветного масла, которое кристаллизуют на этаноле в виде тонких белых игол, т. пл. 64-64,5°C. Выделяют 0,89 г (40,4%) исходного продукта примера 20а.

б) 5-(3-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-(метоксиэтил)изоксазол (1; R₁=CH₂CH₂OCH₃, R₂ и R₃ = 2,6-(CH₃)₂, Y=(CH₂)₃, R₄=CF₃)

Натрий (442 мг, 19,2 мг-атома) растворяют в сухом метаноле (20 мл), содержащемся в дополнительной воронке. Этот раствор прикапывают к раствору гидроксиламиногидрохлорида (1,34 г, 19,2 ммоль) в сухом метаноле (10 мл). Образуется тонкий белый осадок. Спустя 1 час добавляют раствор продукта из части (а) (1,21 г, 3,85 ммоль)

в сухом метаноле (5 мл), и полученную смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2,5 часов. Горячую реакционную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают метанолом, и объединенные фильтраты концентрируют в вакууме. Получают белое маслянистое твердое вещество, которое растворяют в пиридине (4 мл) и добавляют трифторуксусный ангидрид (1,63 мл, 11,6 ммоль) с такой скоростью, чтобы поддерживать осторожное кипение с обратным холодильником. Полученную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником еще 30 минут, охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом (3 х). Объединенные органические фазы промывают 10% KHSO₄ водой, рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме до получения 2,27 г желтого масла. В результате хроматографической обработки (силикагель 60, 30% этилацетат в гексанах) получают 1,28 г (78%) чистого указанного в заглавии соединения в виде бесцветного масла. В результате кристаллизации из метанола получают белое твердое вещество, т. пл. 36,5-37°C.

3-метоксипропиональдегидоксим использован ранее в примере 29а.

К раствору гидроксиламиногидрохлорида (2,80 г, 40,2 ммоль), 10% водного ацетата натрия (4,0 мл) и воды (6 мл) добавляют 1,13-триметоксипропан (2,12 мл, 14,9 ммоль) и нагревают при 40-60°C в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры раствор насыщают хлоридом натрия и экстрагируют эфиром (3 х) и метиленхлоридом (3 х). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом магния, фильтруют через Флорисил и концентрируют в вакууме до получения 1,6 г указанного в заглавии соединения в виде бесцветного масла, которое используют без дальнейшей очистки.

Способ 3. Общий способ для получения соединений примеров 30а, 30б, 31а, 31б, 32а и 32б.

Смесь соответствующего 4-гидроксibenзонитрила (VII) (1 эквивалент), сухого этанола (3,7-8,9 мл на ммоль 4-гидроксibenзонитрила), гидроксиламиногидрохлорида (5 эквивалентов) и тонко измельченного карбоната калия (5 эквивалентов) кипятят с обратным холодильником при эффективном перемешивании в течение 18 часов. Горячую реакционную смесь фильтруют, и фильтровальную лепешку промывают этанолом. Объединенные фильтраты концентрируют в вакууме до получения неочищенных амидоксимов (XIV), которые растворяют в пиридине (1-2 мл на ммоль 4-гидроксibenзонитрила). Добавляют трифторуксусный ангидрид (5 эквивалентов) с такой скоростью, чтобы поддерживать осторожный рефлекс. После нагревания дополнительно 0,5-3 часов охлажденную реакционную смесь разбавляют этилацетатом и водой (4:1) до гомогенизации. Органическую фазу экстрагируют холодным 1н КОН (3х). Основные экстракты подкисляют концентрированной HCl и экстрагируют этилацетатом (3 х). Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над сульфатом магния, концентрируют в вакууме. В результате хроматографической обработки (силикагель 60, этилацетат в гексанах или

Флорисил, метиленхлорид) получают чистый 4-гидроксибензил-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол.

По способу 5 получают следующие неочищенные промежуточные амидоксимы и соответствующие 4-гидрокси-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазолы:

Пример	Соединение
30a	3,5-диметил-4,N-дигидроксибензолкарбоксимидамид (XIV) из 3,5-диметил-4-дигидроксибензонитрила
30b	3-(3,5-диметил-4-гидроксибензил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол (IV), т. пл. 114-115°C (гексан) (белые иголки) - из продукта примера 30a, выход 75,2%
31a	3,5-дихлор-4,N-дигидроксибензолкарбоксимидамид (XIV) из 3,5-дихлор-4-дигидроксибензонитрила
31b	3-(3,5-дихлор-4-гидроксибензил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол (IV), т. пл. 96-98°C (гексан) (белые иголки) - из продукта примера 31a, выход 52,0%
32a	4,N-дигидроксибензолкарбоксимидамид (XIV) из 4-дигидроксибензонитрила
32b	3-(4-гидроксибензил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол (IV), т. пл. 74-75°C (гексанов) (белые иголки) - из продукта примера 32a, выход 56,4%

Пример 30c.

5-(5-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-фенокси)пентил)-3-метилизоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_5$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CF_3$)

По способу примера 1c, но заменяя на продукт примера 30b (IV) (1,0 г, 3,9 ммоль) 3,5-диметил-4-гидроксибензонитрил и на 3-(3-метилизоксазол-5-ил)пентилбромид (VIII) (1,0 г, 4,3 ммоль) 3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилхлорид, и используя 0,72 г (4,3 ммоль) йодида калия, получают 0,25 г (16%) чистого указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества. Т. пл. 41-42°C (метанол).

Пример 31c.

5-(5-(2,5-дихлор-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-фенокси)пентил)-3-метилизоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_5$, R_2 и $R_3=2,6-(Cl)_2$, $R_4=CF_3$)

По способу примера 1c, но заменяя 5,5-диметил-4-гидроксибензонитрил на продукт примера 31b (IV) (0,93 г, 3,1 ммоль) и 3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилхлорид на 5-(3-метилизоксазол-5-ил)пентилбромид (VIII) (1,0 г, 4,3 ммоль) и используя 0,72 г (4,3 ммоль) йодида калия, получают 0,83 г (60%) чистого указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества. Т. пл. 42-43°C (гексаны).

Пример 32c.

3-метил-5-(3-(4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-фенокси)пропил)изоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, $R_2=R_3=H$, $R_4=CF_3$)

По способу примера 1c, но заменяя 3,5-диметил-4-гидроксибензонитрил на продукт примера 32b (IV) (0,42 г, 1,8 ммоль) и используя 0,63 г (4,0 ммоль) продукта примера 1b (VIII) и 0,67 г (4,0 ммоль) йодида калия получают после тщательного растирания в холодном метаноле 0,48 г (76%) чистого указанного в заглавии соединения в

виде белого порошка. Т. пл. 68-69°C (метиленхлорид-гексаны).

Пример 33.

5-(3-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-фенокси)пропил)-3-(2-гидроксиэтил)изоксазол (1, $R_1=CH_2CH_2OH$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CF_3$)

Раствор продукта примера 29b (1) (1,28 г, 3,00 ммоль), сухого 1,2-дихлорэтана (9 мл) и триметилйодида (1,71 мл, 12,0 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. К охлажденной реакционной смеси добавляют метанол (8 мл). Полученную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывают 10% $NaHSO_3$, насыщенный $NaCO_3$, рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. В результате хроматографической обработки (силикагель 60, 50% этилацетата в гексанах) получают 1,11 г (90,2%) чистого указанного в заглавии соединения в виде бесцветного масла, которое отверждается при стоянии. Т. пл. 74,5-75°C (метанол) (белый твердый продукт).

Пример 34.

а) 3-(трет.-бутилдиметилсилилоксиметил)-5-метилизоксазол (XVIII)

К охлажденному (5°C) раствору 3-гидроксиметил-5-метилизоксазола (X) (16,8 г, 148 ммоль) в трет.-бутил-диметил-силилхлориде (24,6 г, 163 ммоль) в сухом метиленхлориде (100 мл) добавляют за 15 минут раствор триэтиламина (22,7 мл, 163 ммоль) в метиленхлориде (25 мл). 4-диметиламинопиридин (1,81 г, 14,8 ммоль) добавляют, и густую реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 часов. Добавляют 100 мл воды, и водный слой экстрагируют метиленхлоридом (3х). Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют через фильтр, состоящий из слоя Флорисила и слоя силикагеля 60, и концентрируют в вакууме. Полученное желтое масло (36,6 г) очищают хроматографически (силикагель 60, 2% этилацетат в гексанах) до получения 27,7 г (81,9%) чистого указанного в заглавии соединения в виде бледно-желтого масла.

б) 3-(3-(трет.-бутилдиметилсилилоксиметил)изоксазол-5-ил)-пропиловый спирт (XV)

К холодному (-78°C) раствору продукта из части (а) (13,0 г, 57,0 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина (1,2 мл, 7,9 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (THF) (150 мл) добавляют за 5 минут н-бутиллитий (31,3 мл, 2,0М в гексане). Яркий оранжево-желтый анионный раствор перемешивают в течение 25 минут. Этиленоксид (50,0 мл 7,6М раствор в сухом THF) добавляют за 10 минут. Спустя 1,5 часа насыщенный NH_4Cl (30 мл) добавляют. Полученную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры и разбавляют водой. Водный слой экстрагируют этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют через силикагель 60 и концентрируют в вакууме. После хроматографической обработки (силикагель 60, 20% этилацетат в гексанах) получают 3,44 г выделенного продукта из части (а) и

8,18 г (52, 7%) чистого указанного в заглавии соединения в виде бесцветного масла.

с) 3-(трет.-бутилдиметилсилоксиметил)-5-(3-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-фенокси)пропил)-изоксазол (XVII)

Раствор продукта примера части (b) (XV) (1,00 г, 3,67 ммоль), продукт примера 30b (IV) (1,04 г, 4,04 ммоль) и трифенилфосфин (1,06 г, 4,04 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (THF) (10 мл) охлаждают до 0°C. Раствор диэтилазодикарбоксилата (ДЕАД) (0,61 мл, 1,04 ммоль) в сухом THF (15 мл) прикапывают в течение 20 минут. Раствор перемешивают в течение 30 минут при 0°C и 18 часов при комнатной температуре, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом (2 х). Объединенные органические фазы промывают 10% NaOH, рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют через силикагель 60 и концентрируют в вакууме до получения 3,44 г желтого масла. После хроматографической обработки (силикагель 60, 10% этилацетат в гексанах) получают 1,73 г (83,6%) чистого соединения указанного в заглавии в виде бесцветного масла.

d) 5-(3-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-(гидроксиметил)изоксазол (1, $R_1=CH_2OH$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CF_3$)

Раствор продукта из части (c) (XVII) (0,75 г, 1,5 ммоль), тетрагидрофурана 60 мл и 1N HCl (7,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов и разбавляют водой (100 мл), pH устанавливают 7 (pH бумага) твердым $NaHCO_3$ и экстрагируют этилацетатом (3 х). Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме до получения 0,73 г желтого масла, которое очищают хроматографически (силикагель 60, 50% этилацетат в гексанах) до получения 0,58 г (100%) чистого указанного в заглавии соединения в виде белого твердого продукта, т. пл. 92-93°C (белые иглы из этанола).

Пример 35.

a) 3,5-диметил-4-(3-(3-(трет.-бутилдиметилсилоксиметил)-изоксазол-5-ил)пропил)бензонитрил (XIX)

К охлажденному (0°C) метиленхлоридному (25 мл) раствору 3,5-диметил-4-гидроксibenзонитрила (VII) (773 мг, 5,26 ммоль), продукту из примера 34b (XV) (1,43 г, 5,26 ммоль) и трифенилфосфину (1,38 г, 5,26 ммоль) прикапывают за 30 минут раствор диэтилазодикарбоксилата (ДЕАД) (915 мг, 5,26 ммоль) в метиленхлориде (5 мл). Этот раствор перемешивают при 0°C в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение 18 часов, после чего его промывают водой, 2,5M NaOH, рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток тщательно растирают в эфире до получения трифенилфосфиноксида, полученный фильтрат концентрируют в вакууме, а остаток очищают хроматографически (силикагель 60, 15% х этилацетат в гексанах) до получения 1,73 г (82,2%) чистого указанного в заглавии соединения в виде бесцветного масла.

b) 3,5-диметил-4-(3-(3-(трет.-бутилдиметилсилоксиметил)-изоксазол-5-ил)пропил)-N-гидроксibenзолкарбоксимидамид (XX)

Смесь продукта из части (a) XIX (1,22 г, 3,05 ммоль), этанола (30 мл) гидроксиламингидрохлорида (1,06 г, 15,2 ммоль) и тонко измельченного карбоната калия (2,10 г, 15,2 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов и фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают этанолом, и объединенные фильтраты концентрируют в вакууме до получения 1,30 г белого твердого продукта. Часть этого материала (0,78 г) очищают хроматографически (силикагель, обращенная фаза, 17% вода в метаноле) до получения 0,47 г указанного в заглавии соединения, которое содержит приблизительно 5% (анализ ЯМР) десилилированного материала.

c) 5-(3-(4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметилфенокси)пропил)-3-(гидроксиметил)изоксазол (1, $R_1=CH_2OH$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=$ циклопропил)

К раствору очищенного продукта из части (b) (XX) (0,47 г, 1,1 ммоль) в пиридине (20 мл) добавляют циклопропилкарбонилхлорид (0,15 мл, 1,6 ммоль). Полученную смесь нагревают при 90°C в течение 26 часов. Пиридин удаляют в вакууме, а остаток разделяют между водой и этилацетатом. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (3 х). Объединенные органические фазы промывают 3N HCl (2х), рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме до получения 0,61 г желтого масла. В результате хроматографической обработки (силикагель 60, 55% этилацетат в гексанах) получают 0,25 г (62%) чистого, указанного в заглавии, соединения в виде бесцветного масла. После кристаллизации из метиленхлорида и гексанов получают указанное в заглавии соединение в виде белого твердого продукта, т. пл. 80-81°C.

Пример 36.

a) 5-циклопропил-3-(4-(5-этоксикарбонил-4-пентинилокси)-3,5-диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол (XXI)

К холодному (-78°C) раствору в сухом тетрагидрофуране (20 мл) продукта примера 24 (III) (1,30 г, 4,41 ммоль) прикапывают за 15 минут н-бутиллитий (2,30 мл, 2,3M в гексане). Спустя еще 30 минут при -78°C добавляют этилхлорформат (0,63 мл, 6,6 ммоль), и полученную смесь медленно нагревают до 0°C за 2 часа. Реакцию гасят насыщенным NH_4Cl , и экстрагируют этилацетатом (3 х). Объединенные органические фазы прорывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме до получения бесцветного масла (2,05 г). После хроматографической обработки (силикагель 60, 10-20% этилацетат в гексанах) получают 1,38 г (85,0%) чистого соединения, указанного в заглавии в виде бесцветного масла.

b) 5-(3-(4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметилфенокси)пропил)-3-гидроксиизоксазол (1, $R_1=OH$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=$ циклопропил)

Смесь продукта из части (a) (XXI) (810 мг, 2,20 ммоль), 15 мл этанола, гидроксиламингидрохлорида (400 мг, 5,76 ммоль) и 10% NaOH (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов (после 8 часов получают раствор). Добавляют 6 мл воды, полученную смесь подкисляют концентрированной HCl до pH 2 (pH бумага),

и экстрагируют эфиром (4 х). Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме до получения белого твердого продукта. После хроматографической обработки (силикагель 60, 50% этилацетат в гексанах) получают 0,55 г (70%) чистого, указанного в заглавии, соединения в виде белого твердого вещества. Т. пл. 155-156°C (этилацетат и гексаны).

Пример 37

5-(3-(4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметилфенокси)пропил)-3-этоксизоксазол (1, $R_1=OCH_2CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=$ циклопропил)

Смесь продукта примера 36b (1) (0,30 г, 0,85 ммоль), сухого ацетона (25 мл), тонко измельченного карбоната калия (0,24 г, 1,7 ммоль) и этилиодида (0,18 мл, 2,2 ммоль) нагревают при 50°C в течение 18 часов, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения розоватого твердого вещества. После хроматографической обработки (силикагель, 50 этилацетат в гексанах) получают 0,19 г не совсем чистого, указанного в заглавии соединения, и 0,12 г (37%) чистого побочного продукта (соответствующее 2,3-дигидро-2-этил-3-оксизоксазольного соединения) в виде бесцветного масла. Чистое указанное в заглавии соединение получают после хроматографической очистки (силикагель с обращенной фазой, 20% вода в метаноле), выход 0,14 г (43%). Т. пл. 70-71°C (метанол).

Пример 38

5-(3-(4-(5-аминокарбонил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметилфенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CONH_2$)

Тонко измельченный продукт примера 7 (1) (3,08 г, 8,00 ммоль) добавляют к 10% этанольному аммиаку (80 мл). Спустя 15 минут получают раствор, и начинается образование тонкого осадка. Спустя 4 часа полученную смесь фильтруют и твердую часть промывают холодным этанолом до получения 2,35 г (82,5%) чистого указанного в заглавии соединения в виде тонкого белого порошка. Т. пл. 177-178°C (изопропилацетат).

Пример 39

5-(3-(4-(5-циано-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметилфенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CN$)

К охлажденной (0°C) суспензии продукта примера 38 (1) (1,60 г, 4,50 ммоль) в сухом пиридине (11,2 мл) в сухом тетрагидрофуране (27 мл) добавляют трифторуксусный ангидрид (1,90 мл, 15,5 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение 18 часов разбавляют 100 мл воды и экстрагируют этилацетатом (2 х 25 мл). Объединенные органические фазы промывают 1н HCl (3х), рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество (1,67 г) хроматографируют (силикагель 60, 20% этилацетат в гексанах) до получения 1,38 г (90, 8%) чистого, указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества, т. пл. 93-94°C (этилацетат в гексанах).

Пример 40

5-(3-(2,6-диметил-4-(5-(гидроксиметил)-1,3,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CH_2OH$)

Смесь продукта примера 9 (1) (4,12 г, 10,7 ммоль) и тонко измельченного карбоната калия (1,48 г, 10,7 ммоль) в 40 мл сухого метанола перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут и разделяют между водой (30 мл) и этилацетатом (30 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (1 х 25 мл) и объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. После хроматографической обработки (силикагель 60, 50% этилацетат в гексанах) получают 3,35 г (91,2%) чистого, указанного в заглавии, соединения в виде белого твердого вещества, т. пл. 116,5-117°C (эфир).

Пример 41

5-(3-(2,6-диметил-4-(5-йодометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CH_2I$)

Раствор йодида натрия (0,45 г, 5,0 ммоль) в сухом ацетоне (5 мл) прикапывают к раствору продукта примера 10 (1) (905 мг, 2,50 ммоль) в сухом ацетоне (5 мл). Спустя 4 часа полученную желтую суспензию выливают в воду (50 мл) и экстрагируют метиленхлоридом (5 х 25 мл). Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме до получения коричневого масла (1,56 г). После фильтрования через Флорисил (метиленхлорид) получают зеленовато-желтое масло (1,43 г), которое отверждается при стоянии при 0°C. После хроматографической обработки (силикагель 60, 25% этилацетат в гексанах) получают 1,06 г (93,8%) чистого, указанного в заглавии, соединения в виде бледно-желтого твердого вещества Т. пл. 89-90°C (белые иглы из смеси эфир-пентана).

Пример 42

5-(3-(2,6-диметил-4-(5-(4-метилфенилсульфонил)оксиметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-5-метилизоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=4-CH_3C_6H_4SO_2OCH_2$)

К охлажденной (0°C) смеси продукта примера 40 (1) (343 мг, 1,00 ммоль) и тонко измельченного карбоната калия (0,28 г, 2,0 ммоль) в сухом метиленхлориде (5 мл) прикапывают отфильтрованный раствор (4-метилфенил)сульфонилхлорида (0,23 г, 1,2 ммоль) в метиленхлориде (2 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 72 часов, после чего добавляют дополнительно 0,40 ммоль карбоната калия и (4-метилфенил)сульфонилхлорида. Спустя 24 часа полученную смесь разделяют между водой (10 мл) и этилацетатом (10 мл). Органическую фазу промывают 1н NaOH (1 х 5 мл), рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. После хроматографической обработки (силикагель 60, 40% этилацетат в гексанах) получают 478 мг (98,1%) чистого, указанного в заглавии, соединения в виде белого твердого вещества Т. пл. 97-98°C (эфир).

Пример 43

5-(3-(2,6-диметил-4-(5-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метил-

изоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CH_2CF_3$)

Смесь продукта примера 1d (V) (4,55 г, 15,0 ммоль), сухого тетрагидрофурана (45 мл), 2-трифторэтилен-1,3-дитиана (3,60 г, 18,0 ммоль) и трифторацетата серебра (7,3 г, 33 ммоль) кипят с обратным холодильником в темноте в течение 22 часов, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтровальную лепешку зеленого цвета промывают этилацетатом (4 x 20 мл). Объединенные концентраты концентрируют в вакууме.

Полученный остаток растворяют в метиленхлориде (50 мл) и промывают водой (3 x 25 мл), 0,1M $NaHCO_3$ (свежеприготовленным, 25 мл), раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют через Флорисил и концентрируют в вакууме до получения 5,39 г пасты желтого цвета. После хроматографической очистки (силикагель 60, 15% этилацетат в гексанах) получают 2,22 г (37,5%) чистого указанного в заглавии соединения в виде твердого белого вещества. Т. пл. 84-85°C (метанол) (белые пластинки).

Пример 44

5-(3-(4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметил-фенокси)пропил)-3-(2-гидроксиэтоксизоксазол (1, $R_1=HOCH_2CH_2O$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=$ циклопропил)

Смесь продукта примера 36b (1) (0,75 г, 2,1 ммоль), сухого ацетона (25 мл), тонко измельченного карбоната калия (0,32 г, 2,3 ммоль) и 2-бромэтанола (0,19 мл, 2,7 ммоль) кипят с обратным холодильником в течение 5 часов, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения розоватого масла. После хроматографической обработки (силикагель 60, 50% этилацетата в гексанах) получают 0,51 г не совсем чистого соединения, указанного в заглавии и 0,48 г (57%) чистого побочного продукта (соответствующее 2,3-дигидро-2-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-изоксазольного соединения) в виде твердого вещества белого цвета. Чистое указанное в заглавии соединение (0,31 г, 37%) получают в результате градиентного элюирования (силикагель 60, гексаны до 50% этилацетат в гексанах), т. пл. 64-65°C (метиленхлорид в гексанах).

По способу примера 1c, но заменяя 3,5-диметил-4-гидрокси-бензонитрил (VII) на эквивалентные количества

4-гидрокси-3-нитробензонитрила

4-гидрокси-3,5-диметоксибензонитрила,

4-гидрокси-3-трифторметилбензонитрила, получают соответственно, следующие соединения формулы IX:

4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-3-нитробензонитрил,

3,5-диметокси-4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)бензонитрил,

4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-3-(трифторметил)-бензонитрил

По способу примера 1d, но заменяя продукт примера 1c (IX) на эквивалентные количества вышесказанных соединений формулы IX можно получить следующие соединения формулы V.

4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-3-нитро-N-гидроксибензолкарбоксимидамид,

3,5-диметокси-4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-N-гидроксибензолкарбоксимидамид,

4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-3-трифторметил-N-гидроксибензолкарбоксимидамид

По способу примера 1e, но заменяя продукт примера 1d (V) на эквивалентные количества вышесказанных соединений формулы V, получают соответственно следующие соединения формулы I

3-метил-5-(3-(2-нитро-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)изоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, $R_2=2-NO_2$, $R_3=H$, $R_4=CF_3$),

5-(3-(2,6-диметокси-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(OCH_3)_2$, $R_4=CF_3$),

3-метил-5-(3-(2-трифторметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)изоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, $R_2=2-CF_3$, $R_3=H$, $R_4=CF_3$).

По способу примера 20a, b и c, используя эквивалентные количества реагентов в каждом случае, но заменяя в примере 20a 5-хлор-1-пентин на 11-хлор-1-ундецин, получают следующие соединения:

3,5-диметил-4-(9-этинилнилокси)бензонитрил (XII),

3,5-диметил-4-(9-этинилнилокси)-N-гидроксибензолкарбоксимидамид (XIII),

3-(3,5-диметил-4-(9-этинилнилокси)пентил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол (III).

По способу примера 1, используя эквивалентные количества ацетальдегидоксиа и 3-(3,5-диметил-4-(9-этинилнилокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол (III), можно получить 5-(9-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)монил)-3-метилизоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_6$, R_2 и $R_3 = 2,6-(OCH_3)_2$, $R_4=CF_3$).

По способу 1, используя эквивалентные количества n-гексильдегидоксиа и продукта примера 20c (III), можно получить 5-(3-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил)фенокси)пропил)-3-(n-пентил)изоксазол (1, $R_1=(CH_2)_4CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CF_3$).

По способу примера 37, но заменяя на эквивалентное количество n-пентилбромид этилиодид, получают 5-(3-(4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-пентилоксиизоксазол (1, $R_1=O(CH_2)_4CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=$ циклопропил)

По способу примера 37, но заменяя на эквивалентные количества продукта примера 40 (1) и n-пентилбромид продукт примера 36 (b) (1) и этилиодид, соответственно, получают 5-(3-(2,6-диметил-4-(5-(n-пентилоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CH_2O(CH_2)_4CH_3$)

По способу примера 1e, но заменяя на эквивалентное количество циклогексилкарбонилхлорида трифторуксусный ангидрид, получают 5-(3-(4-(5-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметилфенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=$ циклогексил)

Биологическая оценка представительных соединений формулы 1 показала, что они обладают противовирусной активностью. Они пригодны для ингибирования репликации вируса *in vitro* и осо-

бенно активны против пикорнавируса, особенно, риновирусов. Тестирование *in vitro* представителных соединений настоящего изобретения против пикорнавирусов показало, что репликация вирусов ингибируется при минимально ингибирующей концентрации (MIC) в интервале от 0,002 до 9,608 мкг/мл. Тестирование проводили следующим образом:

MIC значения определяли в автоматическом анализе по инфицированию тканевой культуры в дозе 50% (TCID₅₀), He L а (Висконсин) клетки в 96-ячеечных пластинах инфицировали разбавлениями вируса, что эмпирически дало 80-100% цитопатического эффекта (CPE) за 3 дня в отсутствии лекарств. Соединения, подлежащие тестированию, сериально разбавляли в циклах 10, 2-кратных и добавляли инфицированные клетки. После 3 дней инкубирования при 33°C и 2,5% CO₂ клетки фиксировали 5% раствором глутаральдегида, а затем подкрашивали 0,25% раствором кристаллфиолета в воде. Затем пластину споласкивали, сушили и количественно определяли количество оставшегося в ячейках красителя (мера интактных клеток) с помощью оптического денситометра. MIC определяли как концентрацию соединения, которая защищает 50% клеток от индуцированного вирусом CPE по отношению к необработанному контрольному вирусному препарату.

В вышеописанных тестовых процедурах представительные соединения формулы I тестировали против блока из 15 серотипов риновирусов человека (HRV), а именно, HRV -2, -14, -1A, -1B, -6, -21, -22, -15, -25, -30, -50, -67, -89, -86 и -41, и определяли значения MIC, выраженные в мкг/мл для каждого серотипа риновируса. Было обнаружено,

что тестируемые соединения демонстрируют противовирусную активность против одного или более из этих серотипов.

Значения MIC (мкг/мл), полученные для соединения примера 1е, вышеописанной тестовой процедуре были следующими:

HRV серотип (MIC)	HRV серотип (MIC)	HRV серотип (MIC)
2 (0,027)	21 (0,015)	50 (0,154)
14 (0,022)	22 (0,011)	67 (0,070)
1A (0,119)	15 (0,147)	89 (0,015)
1B (0,054)	25 (0,036)	86 (0,029)
6 не тестировали	30 (0,047)	41 (0,338)

Конкретные примеры фармацевтических композиций

(А) Таблетка

Ингредиенты	мг/Таблетка
Соединение Примера 1Е	50,0
Маннит, USP	223,75
Натрий кроскармеллоза	6,0
Рисовый крахмал	15,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	2,25
Стеарат магния	3,0

(В) Капсула

Ингредиенты	мг/Капсула
Соединение Примера 1Е	10,0
Маннит, USP	488,5
Натрий кроскармеллоза	15,0
Стеарат магния	1,5

(С) Для парентерального введения

Ингредиенты	мг/мл
Соединение Примера 1Е	2,0
Декстроза	39,5
Стерилизованная вода для инъекций	до 1 мл

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку 15.10 2001 р. Формат 60x84 1/8
Обсяг 194 обл.-вид арк. Тираж 50 прим. Зам 1340

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180
(044) 268-25-22