



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94054** (13) **C2**

(51) МПК (2011.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/421** (2006.01)  
**A61K 31/4425** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 25/00**  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 413/06** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 213/89** (2006.01)  
**C07D 407/04** (2006.01)  
**C07D 271/06** (2006.01)  
**C07D 271/10** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ НІТРОКАТЕХОЛУ ЯК КОМТ-ІНГІБІТОРИ

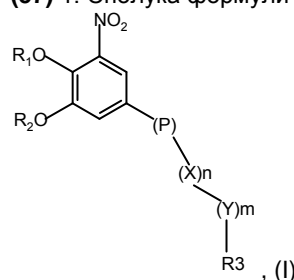
1

(21) a200802153  
(22) 26.07.2006  
(24) 11.04.2011  
(86) PCT/PT2006/000020, 26.07.2006  
(31) 0515327.5  
(32) 26.07.2005  
(33) GB  
(31) 06008203.9  
(32) 20.04.2006  
(33) EP  
(31) 06011073.1  
(32) 30.05.2006  
(33) EP  
(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.  
(72) ЛЕРМОНТ ДЕЙВІД АЛЕКСАНДЕР, РТ, КІСС ЛАСЛО ЕРНО, РТ, ЛІЛ ПАЛМА ПЕДРО НУНО, РТ, ДОС САНТОС ФЕРРЕЙРА УМБЕРТО, РТ, АРАУЖО СОАРЕС ДА СІЛВА ПАТРИСІО МАНУЕЛЬ ВІЕЙРА, РТ  
(73) ПОРТЕЛА ЕНД КА. С.А., РТ  
(56) EP 1167342 A  
TERVO, ANU J. et al: " A str4ucture-activsty relationship study of catechol-0-methyltransferase inhibitors combining molecular docking and 3D QSAR methods" JOURNAL OF COMPUTER-AIDED MOLECULAR DESIGN, VOLUM DATE 2003, 17(12), 797-810 CODEN: JCADEQ; ISSN: 0920-654x, 2004, XP002402314 page 799; table 1  
LEARMONTH, DAVID A. et al: "Chemical Synthesis and Characterization of Conjugates of a Novel Catechol-0-methyltransferase Inhibitor"

2

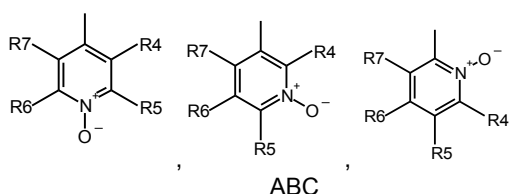
BIOCONJUGATE CHEMISTRY, 13(5), 1112-1118, CODEN: BCCHE; ISSN: 1043-1802, 2002, XP002402315, page 1112? page 112; figure 1, Scheme 1, page 1116

(57) 1. Сполука формули (I):



де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є незалежно одна від одної воднем або групою, що здатна гідролізуватись при фізіологічних умовах, необов'язково заміщеними нижчим алканомілом або ароїлом;  
X представляє метиленову групу;  
Y представляє атом кисню, нітрогену або сульфур;  
n представляє число 0, 1, 2 або 3, а  
m представляє число 0 або 1;  
R<sub>3</sub> представляє групу піридин N-оксиду згідно з формулою А, В або С, яка сполучена як позначено невідміченим зв'язком:

(13) **C2**(11) **94054**(19) **UA**



де  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_7$  незалежно одна від одної представляють водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -тіоалкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_6$ - $C_{12}$ -арилокси або  $C_6$ - $C_{12}$ -тіоарилову групу,  $C_1$ - $C_6$ -алканол або  $C_7$ - $C_{13}$ -ароїлову групу, аміно,  $C_1$ - $C_6$ -алкіламіно,  $C_1$ - $C_6$ -діалкіламіно,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіламіно або  $C_3$ - $C_{12}$ -гетероциклоалкіламіно,  $C_1$ - $C_6$ -алкілсульфоніл або  $C_6$ - $C_{12}$ -арилсульфоніл, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкіл, трифторметил, ціано, нітро або гетероарильну групу;

або де два або більше залишків  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_7$  взяті разом, представляють аліфатичні або гетероаліфатичні кільця або ароматичні або гетероароматичні кільця, і де Р представляє центральний блок, переважно вибраний з регіоізомерів 1,3,4-оксадіазол-2,5-діїлу, 1,2,4-оксадіазол-3,5-діїлу, 4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3,5-діїлу, 1,3,5-триазин-2,4-діїлу, 1,2,4-триазин-3,5-діїлу, 2Н-тетразол-2,5-діїлу, 1,2,3-тіадіазол-4,5-діїлу, 1-алкіл-3-(алкоксикарбоніл)-1Н-пірол-2,5-діїлу, де алкіл представлений метилом, етилом, n-пропілом і n-бутилом, і де алкокси представлений метокси, етоксис, n-пропокси і ізопропокси, 1-алкіл-1Н-пірол-2,5-діїлом, де алкіл представлений метилом, етилом, n-пропілом і n-бутилом, тіазол-2,4-діїлом, 1-Н-піразол-1,5-діїлом, піримідин-2,4-діїлом, оксазол-2,4-діїлом, карбонілом, 1Н-імідазол-1,5-діїлом, ізоксазол-3,5-діїлом, фуран-2,4-діїлом, 3-алкоксикарбонілфуран-2,4-діїлом, де алкокси представлений метокси, етоксис, n-пропокси і ізопропокси, бензол-1,3-діїлом і (Z)-1-ціаноетен-1,2-діїлом, і де регіоізомери центрального блока включають обидва регіоізомери, отримані обміном частини нітрокатехолу і частини  $(X)_n(Y)_m-R_3$ .

2. Сполука за п.1, вибрана з групи, що включає 5-[3-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, 5-[3-(2-хлор-1-оксипіридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, 5-[3-(2-морфолін-4-іл-1-оксипіридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, 3-нітро-5-[3-(1-окси-4-трифторметилпіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол, 5-[3-(4-бром-1-оксипіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, 5-[3-(2-хлор-6-метил-1-оксипіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, 5-[3-(2-морфолін-4-іл-1-оксипіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, 3-нітро-5-[3-(1-окси-6-трифторметилпіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол, 5-[3-(2-метил-1-окси-6-трифторметилпіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, 5-[3-(6-метил-1-окси-4-трифторметилпіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, 5-[3-(2,6-диметил-1-окси-4-трифторметилпіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол,

5-[3-(2-метил-1-окси-6-феніл-4-трифторметилпіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, 5-[3-(6-метил-1-окси-2-феніл-4-трифторметилпіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, 5-[3-(2-бром-6-метил-1-оксипіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, 5-[3-(2-хлор-4,6-диметил-1-оксипіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, 5-[3-(2-бром-4,6-диметил-1-оксипіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, 5-[3-(2-бром-4,5,6-триметил-1-оксипіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, 5-[3-(2-хлор-4,5,6-триметил-1-оксипіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-оксипіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, 5-[3-(2-бром-5-хлор-4,6-диметил-1-оксипіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол і 3-нітро-5-[3-(1-окси-2-трифторметилпіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол.

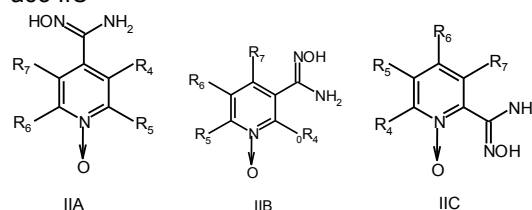
3. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за п.1 або п.2 у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

4. Спосіб лікування суб'єкта, ураженого порушеннями центральної або периферичної нервової системи, причому при зазначеному способі суб'єкту вводять ефективну кількість сполуки за п.1 або п.2 або фармацевтичної композиції за п.3.

5. Спосіб за п.4, де порушення вибрано з порушень настрою, хвороби Паркінсона і паркінсонівських порушень, синдрому втомлених ніг, шлунково-кишкових розладів, станів, що супроводжуються утворенням едеми, і гіпертензії.

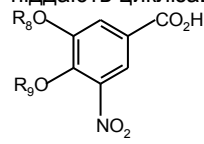
6. Сполука за п.1 або п.2 для виготовлення лікарського засобу для застосування як КОМТ (катехол-О-метилтрансфераза) інгібітора.

7. Спосіб отримання сполук згідно з формулою I, що включає етапи, де сполуку формули IIA або IIB, або IIC

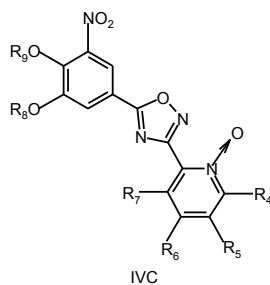
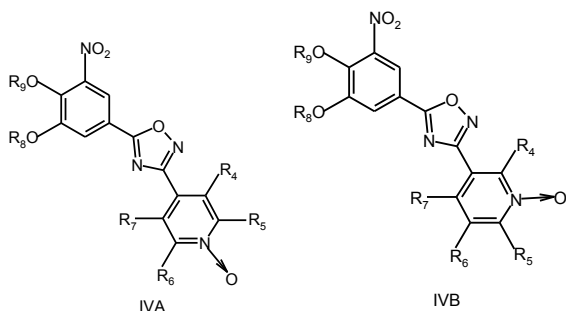


де  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_7$  визначені, як у загальній формулі I за п.1,

піддають циклізації зі сполукою формули III

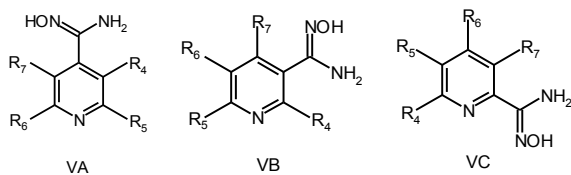


де  $R_8$  і  $R_9$  незалежно одна від одної представляють водень або придатні захисні групи для ароматичних гідроксильних груп, при умовах, придатних для отримання похідних оксадіазолу формули IVA, IVB або IVC



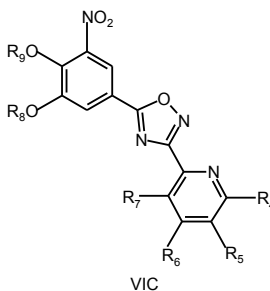
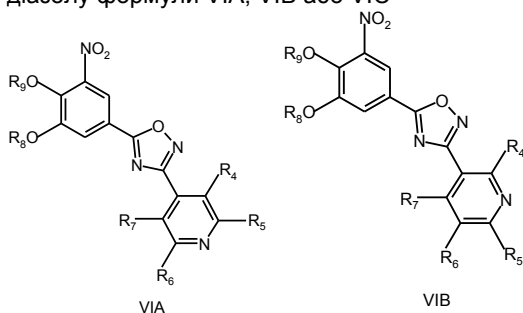
необов'язково з наступним видаленням захисних груп  $R_8$  і/або  $R_9$ .

8. Спосіб отримання сполук згідно з формулою I, що включає етапи, де сполуку формули VA або VB, або VC



де  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_7$  визначені, як у загальній формулі I за п.1,

піддають циклізації зі сполукою формули III при умовах, придатних для отримання похідних оксадіазолу формули VIA, VIB або VIC



з наступним окисленням атома нітрогену піридилу для отримання сполуки згідно з формулою IVA або IVB, або IVC, необов'язково з наступним видаленням захисних груп  $R_8$  і/або  $R_9$ .

9. Спосіб за п.7 або п.8, де сполуку формули III активують реакцією з тіонілхлоридом або 1,1-карбонілдіімідазолом.

10. Спосіб за будь-яким з пп.7-9, де етап циклізації, що складається з конденсації і дегідратації, проводять послідовно в однореакторній реакції.

11. Спосіб за будь-яким з пп.7-10, де етап циклізації виконують у присутності придатної органічної основи.

12. Спосіб за п.11, де етап циклізації виконують у присутності піридину.

13. Спосіб за будь-яким з пп.7-11, де групи  $R_8$  і  $R_9$  незалежно одну від одної або разом видаляють і заміщають воднем або групою, що здатна гідролізуватись при фізіологічних умовах.

14. Спосіб за будь-яким з пп.7-13, де  $R_8$  і  $R_9$  сполуки формули III незалежно одна від одної представляють метил або водень.

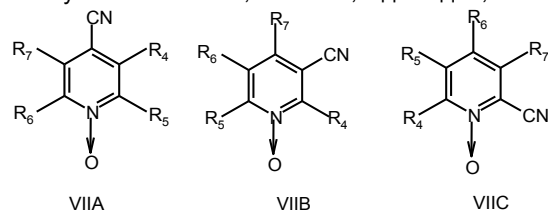
15. Спосіб за п.14, де метильну групу видаляють реакцією з хлоридом алюмінію і піридином у N-метилпіролідині.

16. Спосіб за будь-яким з пп.7-15, де конденсацію і дегідратацію здійснюють у диполярному апротонному розчиннику.

17. Спосіб за п.16, де конденсацію і дегідратацію здійснюють у диметилацетаміді, N-метилпіролідині або диметилсульфоксиді.

18. Спосіб за будь-яким з пп.8-17, де атом нітрогену піридилу сполуки оксадіазолі формули VIA або VIB, або VIC окислюють перексидом водню, надютовою кислотою, трифторнадоютовою кислотою або комплексом перекису водню з сечовиною і трифтороцетовим ангідридом.

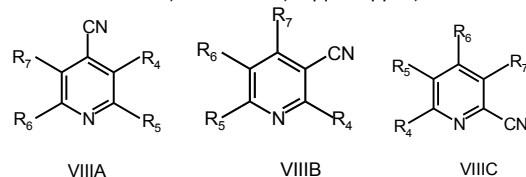
19. Спосіб за будь-яким з пп.7 і 9-17, де сполуку формули IIA або IIB, або IIC отримують реакцією сполуки VIIA або VIIB, або VIIC, відповідно,



де  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_7$  визначені, як у загальній формулі I за п.1,

з гідроксиламіном у присутності хелатного агента при умовах, придатних для отримання похідних амідоксиму.

20. Спосіб за будь-яким з пп.8-17, де сполуку формули VA, VB або VC отримують реакцією сполуки VIIIA або VIIIB, або VIIC, відповідно,



де  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_7$  визначені як у загальній формулі I за п.1, з гідроксиламіном у присутності хелатного

агента при умовах, придатних для отримання похідних амідоксиму.

21. Спосіб за п.17 або 18, де хелатний агент вибирають з групи, що складається з 8-

гідроксигіноліну, орто-фенантроліну і їх гідратів або похідних.

22. Спосіб отримання сполук за формулою I, при якому виконують окислення відповідної сполуки піридину до сполуки піридин N-оксиду.

Даний винахід відноситься до нових заміщених нітрокатехолів, їх застосування при лікуванні деяких порушень центральної і периферичної нервової системи і фармацевтичних композицій, що містять їх.

Незважаючи на застосування у клінічній практиці протягом декількох десятиліть, леводопа (L-DOPA) продовжує бути лікарським засобом золотого стандарту для симптоматичного лікування Хвороби Паркінсона. Це допомогло підтримувати підвищений інтерес до розвитку інгібіторів ферменту катехол-О-метилтрансферази (КОМТ), основаного на гіпотезі, що інгібування цього ферменту може забезпечити клінічні покращення у пацієнтів, що страждають на Хворобу Паркінсона, що піддаються лікуванню L-DOPA і периферичним інгібітором амінокислотної декарбоксилази (AADC). Головна причина застосування КОМТ інгібіторів у якості добавки до терапії L-DOPA/AADC основана на їх здатності знижувати метаболічне (9-метилування L-DOPA до 3-О-метил-L-DOPA (3-OMD)). Тривалість викликаного L-DOPA клінічного покращення є короткою у результаті короткого часу напівжиття L-DOPA *in vivo*, на відміну від довгого часу напівжиття 3-OMD. Крім того, 3-OMD конкурує з L-DOPA для переносу через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), що означає, що тільки дуже обмежена кількість дози L-DOPA, що вводиться перорально, фактично досягає місця прикладення дії, тобто мозку. Звичайно, протягом тільки декількох років після початку терапії L-DOPA зі звичайним дозованим режимом, L-DOPA спричинила зниження клінічного покращення наприкінці циклу кожної дози, викликаючи так називаний зразок вичерпання дози ефекту моторних флуктуацій. Був описаний тісний взаємозв'язок між феноменом вичерпання дози ефекту і накопиченням 3-OMD (Tohgi, H., et al., *Neurosci. Letters*, 132:19-22, 1992). Вважалося, що це може впливати з ослабленого проникнення до мозку L-DOPA протягом конкуренції для переносу системи через ГЕБ з 3-OMD (Reches, A. et al., *Neurology*, 32:887-888, 1982) або простіше, що існує менше доступної L-DOPA для досягнення мозку (Nutt, J.G., Fellman, J.H., *Clin. Neuropharmacol.*, 7:35-49, 1984). По суті, КОМТ інгібування захищає L-DOPA від метаболічного розщеплення у периферії через О-метилування, так, що з повторними дозами L-DOPA, середнє значення концентрації L-DOPA у плазмі підвищене. В доповнення до зниженого конкурування для переносу у мозок, значно більший процент дози L-DOPA, що перорально вводять, здатний досягти місця прикладення дії. Таким чином, КОМТ інгібування служить для підвищення біологічної доступності L-DOPA і тривалість антипаркінсонської дії продовжили єдиними дозами L-DOPA (Nutt, J.G., *Lancet*, 351:1221-1222, 1998).

Найсильнішими КОМТ інгібіторами, відомими на цей час, є 3,4-дигідрокси-4'-метил-5-нітробензофенон (Толкапон, патент Австралії AU-B-69764/87), (Е)-2-циано-N,N-діетил-3-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)акриламід (Ентакапон, патент Німеччини 3740383 AI) і BIA 3-202 (патент США 6512136), які всі мають константи інгібування у нижній частині наномольного діапазону. Маючи, по суті, фактично однаковий фармакофор, толкапон відрізняється від ентакапону і BIA 3-202 тим, що він легко потрапляє до центральної нервової системи (ЦНС), і здатний інгібувати церебральну КОМТ так само, як і периферичну КОМТ. Вважають, що центральне інгібування може бути менш важливим, якщо більш значна дія інгібування КОМТ попереджує порушення L-DOPA у периферії. Насправді, застосування КОМТ інгібіторів, які не проникли до мозку в клінічно релевантних дозах, може уникнути потенційно небажаних побічних ефектів цих агентів у ЦНС.

Інша серйозна проблема, що з'явилась тоді, коли КОМТ інгібітори ввели у клінічну практику, відноситься до потенціалу цих ксенобіотиків, основаних на нітрокатехолі, викликати серйозне пошкодження печінки (гепатотоксичність). Насправді, незабаром після його введення, толкапон вилучили з ринку після повідомлення про декілька випадків гепатотоксичності, включаючи три несподівані смерті від фатального швидкоплинного гепатиту. Зараз толкапон може тільки застосовуватись для хворих паркінсонізмом, які не сприймають інші лікування, і строго тільки з регулярним моніторингом функції печінки, який дорогий і незручний для пацієнта. Хоча актуальні механістичні причини печінкової токсичності, що пов'язані з толкапоном, не є повністю зрозумілими, дослідження *in vitro* показали, що толкапон може бути метаболічно зниженим до реакційно здатних інтермедіатів і розглядалось, що це може утворити ковалентні адукти з білками печінки, призводячи до гепатоцелюлярних ушкоджень (Smith, K.S. et al, *Chem. Res. Toxicol.*, 16:123-128, 2003).

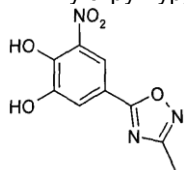
Ентакапон, з іншого боку, хоча і має той самий фармакофор нітрокатехолу, що і толкапон, не пов'язаний з печінковою токсичністю і взагалі оцінюється як безпечний лікарський засіб. Навжаль при цьому, ентакапон є значно менш сильним КОМТ інгібітором, ніж толкапон, і має набагато коротший період напіввиведення *in vivo*. Це означає, що ентакапон має дуже обмежену тривалість ефекту і, у результаті, лікарський засіб потрібно вводити у дуже високих дозах з кожною дозою L-DOPA пацієнту. По суті, клінічна ефективність ентакапону була під сумнівом, нещодавнє дослідження (Parashos, S.A. et al., *Clin. Neuropharmacol.*, 27(3): 119-123, 2004) показало, що основна причина для переривання лікування ентакапоном пацієнтів з

хворобою Паркінсона була відмічена недостатня ефективність.

Таким чином, все ще залишається чітка клінічна вимога безпеки і ефективності КОМТ інгібітору для додаткової терапії при лікуванні симптомів хвороби Паркінсона. Переважно, КОМТ інгібітор повинен бути наділений більшою силою і тривалістю КОМТ інгібування, ніж ентакапон, що приведе до більшої клінічної ефективності. Більш переважно, КОМТ інгібітор повинен, на відміну від толкапону, мати обмежений доступ до ЦНС, тобто, він повинен, переважно, інгібувати периферичний КОМТ замість центрального КОМТ. Навіть більш переважно, КОМТ інгібітор повинен об'єднувати вищезгадані ознаки і, крім того, не повинен бути наділений силою викликати печінкову токсичність, як спостерігається з толкапоном.

З'ясували, що певні нітрокатехоли дуже сильні КОМТ інгібітори, які також позбавлені, або мають значно знижений ризик токсичності. Більш того, несподівано виявили, що це є хімічною функціональністю замісника, що не є катехолом, який сполучений з гетероциклічним кільцем, що визначає відсутність токсичних ефектів сполук.

На сьогоднішній день існує тільки один опублікований приклад [1,2,4]-оксадіазолу нітрокатехолу у відомому рівні техніки (Приклад 75 патенту Австралії AU-B-69764/87), це 5-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-3-нітропірокатехол 1, який має хімічну структуру, показано нижче,



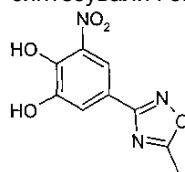
1.

Цією речовиною є 3,5-дизаміщений-[1,2,4]-оксадіазол з метильною групою, що має положення С-3 гетероциклічного кільця оксадіазолілу, а фармакофор нітрокатехолу приєднаний до С-5.

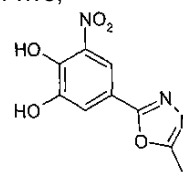
Вивчали сполука оксадіазолілу 1, згадана вище, і з'ясували, що вона помірно активна у аналізі КОМТ інгібування (59% контролю, див. експериментальний розділ). На жаль, незважаючи на це, сполука 1 представляє значний ризик токсичності (55% життєздатність клітини, див. експериментальний розділ). По суті, ця окрема сполука 1 не може розглядатись як та, що представляє адекватний розв'язок даної проблеми забезпечення сили і клінічної безпеки КОМТ інгібітору.

З'ясували, що коли центральне кільце заміщене піридинним кільцем у окисненій формі (наприклад, піридин N-оксид), це призводить до того, що сполуки піридину N-оксиду проявляють значно знижену токсичність, або навіть позбавлені ризику токсичності, у той час, як все ще зберігається можливість підтримувати КОМТ інгібування краще, ніж ентакапон. Якщо положення фармакофору нітрокатехолу 'переходить' з С-5 у С-3 положення оксадіазольного кільця, то отримані сполуки звичайно менш активні у відношенні КОМТ інгібування. Регіоізomerні 1,3,4-оксадіазоли, де фармакофор нітрокатехолу приєднаний до С-2 центрального кільця оксадіазолілу, також звичай-

но менше активні у відношенні КОМТ інгібування. Наприклад, розглядають регіоізomerи 2 і 3 попереднього рівня техніки оксадіазолу 1, які також синтезували і оцінили *in vivo*,



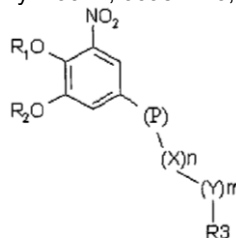
2,



3.

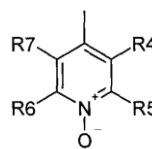
Хоча кожен 2 і 3 представляють знижений ризик токсичності відносно 1, у відношенні КОМТ інгібування сполука 2 проявляє тільки 79% контролю, а сполука 3 тільки не набагато краще - до 64%. Таким чином, можна зробити висновок, що це є несподівано критичною комбінацією правильно позиційного угруповання гетероатомів у центральному оксадіазольному кільці і включення функціональності піридин N-оксиду для отримання синергізму між високою активністю КОМТ інгібітору і безпекою для даного типу КОМТ-інгібітора.

Відповідно, даний винахід відноситься до КОМТ інгібіторів нітрокатехолу, які позбавлені, або мають дуже знижений, ризик токсичності. Більш того, несподівано з'ясувалось, що це досягається введенням гетероциклічної групи на основі нітрогену у N-окисненій формі, такий як, наприклад, піридин N-оксид, що визначає відсутність токсичних ефектів сполук нітрокатехолу. Крім того, було з'ясовано, що сполуки загальної формули I є КОМТ інгібіторами, які забезпечені збалансованими властивостями біоактивності, біологічної доступності і, особливо, безпеки:

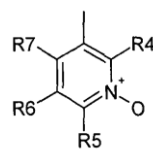


(I),

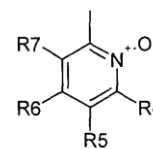
де  $R_1$  і  $R_2$  являють собою незалежно одна від одної водень або групу, здатну гідролізуватися при фізіологічних умовах, необов'язково заміщену нижчим алканойлом або ароїлом; X представляє метиленову групу; Y представляє атом кисню, нітроген або сульфур; n представляє число 0, 1, 2 або 3, і m представляє число 0 або 1;  $R_3$  представляє групу піридин N-оксиду згідно з формулою A, B або C, яка сполучена як позначено невідміченим зв'язком:



A,



B,



C,

де  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_7$  незалежно одна від одної представляють водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -тіоалкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_6$ - $C_{12}$ -арилокси або  $C_6$ - $C_{12}$ -

тіоарилу групу,  $C_1$ - $C_6$ -алканоїл або  $C_7$ - $C_{13}$ -ароїлову групу, аміно,  $C_1$ - $C_6$ -алкіламіно,  $C_1$ - $C_6$ -діалкіламіно,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіламіно,  $C_3$ - $C_{12}$ -гетероциклоалкіламіно,  $C_1$ - $C_6$ -алкілсульфоніл,  $C_6$ - $C_{12}$ -арилсульфоніл, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкіл, трифторметил, циано, нітро або гетероарильну групу; або два або більше залишків  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_7$ , що взяли разом, представляють аліфатичні або гетероаліфатичні кільця або ароматичні або гетероароматичні кільця, і де  $P$  представляє центральний блок, який переважно є планарною одиницею, і який навіть більш переважно вибраний з регіоізомерів 1,3,4-оксадіазол-2,5-діїлу, 1,2,4-оксадіазол-3,5-діїлу, 4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3,5-діїлу, 1,3,5-триазин-2,4-діїлу, 1,2,4-триазин-3,5-діїл, 2Н-тетразол-2,5-діїлу, 1,2,3-тіадіазол-4,5-діїлу, 1-алкіл-3-(алкоксикарбоніл)-1Н-пірол-2,5-діїлу, де алкіл представлений метилом, етилом,  $n$ -пропілом і  $n$ -бутилом, і де алкокси представлений метокси, етокси,  $n$ -пропокси і ізопропокси, 1-алкіл-1Н-пірол-2,5-діїлом, де алкіл представлений метилом, етилом,  $n$ -пропілом і  $n$ -бутилом, тіазол-2,4-діїл, 1Н-піразол-1,5-діїлом, піримідин-2,4-діїлом, оксазол-2,4-діїлом, карбонілом, Ш-імідазол-1,5-діїлом, ізоксазол-3,5-діїлом, фуран-2,4-діїлом, 3-алкоксикарбонілфуран-2,4-діїлом, де алкокси представлений метокси, етокси,  $n$ -пропокси та ізопропокси, бензол-1,3-діїлом і (Z)-1-ціаноетен-1,2-діїлом.

У вищезгаданому визначенні, регіоізомери центрального блоку включають обидва регіоізомери, що здійсненні обміном частини нітрокатехолу і частини  $-(X)_n-(Y)_m-R_3$ .

Переважно, залишки  $C_1$ - $C_6$ -алкілу представляють метил, етил,  $n$ -пропіл, ізопропіл,  $n$ -бутил, сек-бутил, терт-бутил, пентил або гексил. Переважно, залишки  $C_1$ - $C_6$ -тіоалкілу представляють тіо-метил, тіоетил, тіо- $n$ -пропіл, тіо-ізопропіл, тіо- $n$ -бутил, тіо- $n$ -пентил і тіо- $n$ -гексил. Переважно, залишки  $C_1$ - $C_6$ -алкокси представляють метокси, етокси,  $n$ -пропокси, ізопропокси,  $n$ -бутокс, сек-бутокс і терт-бутокс. Переважно, залишки  $C_6$ - $C_{12}$ -арилокси представляють фенокси або нафтокси, які необов'язково можуть бути заміщеними. Переважно, залишки  $C_6$ - $C_{12}$ -тіоарилу представляють тіофеніл і тіонафтил, які необов'язково можуть бути заміщеними. Переважно, залишки  $C_1$ - $C_6$ -алканоїлу представляють метаноїл, етаноїл, пропаноїл або бутаноїл. Переважно, залишки  $C_7$ - $C_{13}$ -ароїлу представляють бензоїл і нафтоїл. Переважно, залишки  $C_1$ - $C_6$ -алкіламіно представляють метиламіно, етиламіно,  $n$ -пропіламіно, ізопропіламіно і  $n$ -бутиламіно. Переважно, залишки  $C_1$ - $C_6$ -діалкіламіно представляють диметиламіно, діетиламіно, ди- $n$ -пропіламіно, ди- $n$ -бутиламіно, ді-ізопропіламіно, метил етил аміно, метилпропіламіно і етилпропіламіно. Переважно, залишки  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіламіно представляють пропілідино, піперидино, циклогексиламіно і дицилогексиламіно. Переважно, залишки  $C_3$ - $C_{12}$ -гетероциклоалкіламіно представляють морфоліно, 2,6-диметилморфоліно, 3,5-диметилморфоліно, піперазіно, N-метилпіперазіно і N-етилпіперазіно. Переважно, залишки  $C_1$ - $C_6$ -алкілсульфонілу або  $C_6$ - $C_{12}$ -арилсульфонілу пред-

ставляють метилсульфоніл, етилсульфоніл, фенілсульфоніл і толілсульфоніл. Переважно, залишки галогену представляють хлор, бром, йод і фтор. Переважно,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкіл представляє хлорметил, фторметил, дихлорметил, дифторметил, трихлорметил і трифторметил. Переважно, залишки гетероарилу представляють піридил, піримідил, ізоксазоліл, оксазоліл, ізоксадіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл і тетразоліл. У випадку, де два або більше залишків  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_7$ , взяті разом, представляють аліфатичні або гетероаліфатичні кільця або ароматичні або гетероароматичні кільця, переважними скомбінованими залишками є індолізиніл, ізоіндоліл, індоліл, індазоліл, пуриніл, хінолізиніл, нафтиридиніл, ізохіноліл і хіноліл.

Переважно, центральний блок вибраний з гетероароматичного п'ятичленного кільця, яке включає 1-4 гетероатоми N, O і S. Більш переважно, центральний блок  $P$  вибраний з регіоізомерів 1,3,4-оксадіазол-2,5-діїлу, 1,2,4-оксадіазол-3,5-діїлу, 4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3,5-діїлу, 1,3,5-триазин-2,4-діїлу, 1,2,4-триазин-3,5-діїлу, 2Н-тетразол-2,5-діїлу, 1,2,3-тіадіазол-4,5-діїлу, 1-алкіл-3-(алкоксикарбоніл)-1Н-пірол-2,5-діїлу, де алкіл представлений метилом, етилом,  $n$ -пропілом і  $n$ -бутилом, і де алкокси представлений метокси, етокси,  $n$ -пропокси і ізопропокси, 1-алкіл-1Н-пірол-2,5-діїлом, де алкіл представлений метилом, етилом,  $n$ -пропілом і  $n$ -бутилом, тіазол-2,4-діїлом, 1Н-піразол-1,5-діїлом, оксазол-2,4-діїлом, карбонілом, 1Н-імідазол-1,5-діїлом, ізоксазол-3,5-діїлом, фуран-2,4-діїлом, 3-алкоксикарбонілфуран-2,4-діїлом, де алкокси представлений метокси, етокси,  $n$ -пропокси і ізопропокси.

Найбільш переважно, центральний блок  $P$  вибраний з 1,3,4-оксадіазол-2,5-діїлу і 1,2,4-оксадіазол-3,5-діїлу.

Переважні сполуки вищезгаданої загальної формули (I), що мають 1,2,4-оксадіазол-3,5-діїл як центральний блок, включають 5-[3-(3,5-дихлор-1-окси-піридин-4-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, 5-[3-(2-хлор-1-окси-піридин-4-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, 5-[3-(2-морфолін-4-іл-1-окси-піридин-4-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, 3-нітро-5-[3-(1-окси-4-трифторметил-піридин-3-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол, 5-[3-(4-бром-1-окси-піридин-3-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, 5-[3-(2-хлор-6-метил-1-окси-піридин-3-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, 5-[3-(2-морфолін-4-іл-1-окси-піридин-3-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, 3-нітро-5-[3-(1-окси-6-трифторметил-піридин-3-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол, 5-[3-(2-метил-1-окси-6-трифторметил-піридин-3-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, 5-[3-(6-метил-1-окси-4-трифторметил-піридин-3-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, 5-[3-(2,6-диметил-1-окси-4-трифторметил-піридин-3-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, 5-[3-(2-метил-1-окси-6-феніл-4-трифторметил-піридин-3-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, 5-[3-(6-метил-1-окси-2-феніл-4-трифторметил-піридин-3-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, 5-[3-(2-бром-6-метил-1-

Переважний сполуки вищезгаданої загальної формули (I), що мають 4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3,5-дііл як центральний блок, включають 3-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-4-(трифторметил)піридин 1-оксид, 2-хлор-3-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-4,6-диметилпіридин 1-оксид, 3-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-6-(трифторметил)піридин 1-оксид, 5-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид, 5-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-4-(трифторметил)піридин 1-оксид, 3-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2,6-диметил-4-(трифторметил)піридин 1-оксид, 3,5-дихлор-4-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин 1-оксид, 3-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-6-метил-2-феніл-4-(трифторметил)піридин 1-оксид, 2-бром-3-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-4,5,6-триметилпіридин 1-оксид, 2-хлор-3-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-4,5,6-триметилпіридин 1-оксид, 3-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид, 2,5-дихлор-3-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-4,6-диметилпіридин 1-оксид, 3-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-5-(трифторметил)піридин 1-оксид, 3-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-фторпіридин 1-оксид, 4-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-фторпіридин 1-оксид, 2-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-6-фторпіридин 1-оксид, 2-хлор-3-(5-







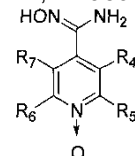
Переважні сполуки вищезгаданої загальної формули (I), що мають як центральний блок частину 1,2,3-тіадіазол-4,5-діїлу, включають 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-4-(трифторметил)піридин 1-оксид, 2-хлор-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-4,6-диметилпіридин 1-оксид, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-2-метил-6-(трифторметил)піридин 1-оксид, 5-(4-(3,4-

дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид, 5-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-2-метил-4-(трифторметил)піридин 1-оксид, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-2,6-диметил-4-(трифторметил)піридин 1-оксид, 3,5-дихлор-4-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)піридин 1-оксид, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-6-метил-2-феніл-4-(трифторметил)піридин 1-оксид, 2-бром-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-4,5,6-триметилпіридин 1-оксид, 2-хлор-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-4,5,6-триметилпіридин 1-оксид, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид, 2,5-дихлор-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-4,6-диметилпіридин 1-оксид, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-5-(трифторметил)піридин 1-оксид, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-2-фторпіридин 1-оксид, 4-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-2-фторпіридин 1-оксид, 2-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-6-фторпіридин 1-оксид, 2-хлор-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-6-метилпіридин 1-оксид, 2-бром-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-6-метилпіридин 1-оксид і 2-бром-5-хлор-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-4,6-диметилпіридин 1-оксид.

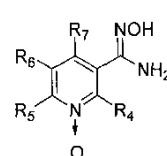
Переважні сполуки вищезгаданої загальної формули (I), що мають як центральний блок частину тіазол-2,4-діїлу, включають 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)піридин 1-оксид, 2-хлор-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-4,6-диметилпіридин 1-оксид, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-2-метил-6-(трифторметил)піридин-1-оксид, 5-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид, 5-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-2-метил-4-(трифторметил)піридин 1-оксид, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-2,6-диметил-4-(трифторметил)піридин 1-оксид, 3,5-дихлор-4-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)піридин 1-оксид, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-6-метил-2-феніл-4-(трифторметил)піридин 1-оксид, 2-бром-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-4,5,6-триметилпіридин 1-оксид, 2-хлор-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-4,5,6-триметилпіридин 1-оксид, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид, 2,5-дихлор-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-4,6-диметилпіридин 1-оксид, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-5-(трифторметил)піридин 1-оксид, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-2-фторпіридин 1-оксид, 4-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-2-фторпіридин 1-оксид, 2-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-6-фторпіридин 1-оксид, 2-хлор-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-6-метилпіридин 1-оксид, 2-бром-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-6-метилпіридин 1-оксид і 2-бром-5-хлор-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-4,6-диметилпіридин 1-оксид.

іл)-6-метил-2-феніл-4-(трифторметил)піридин 1-оксид, 2-бром-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-4,5,6-триметилпіридин 1-оксид, 2-хлор-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-4,5,6-триметилпіридин 1-оксид, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид, 2,5-дихлор-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-4,6-диметилпіридин 1-оксид, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-5-(трифторметил)піридин 1-оксид, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-2-фторпіридин 1-оксид, 4-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-2-фторпіридин 1-оксид, 2-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-6-фторпіридин 1-оксид, 2-хлор-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-6-метилпіридин 1-оксид, 2-бром-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-6-метилпіридин 1-оксид і 2-бром-5-хлор-3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-4,6-диметилпіридин 1-оксид.

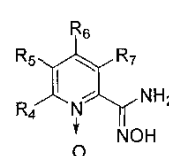
У одному варіанті здійснення, сполуки загальної формули I, де центральний блок складається з частини 1,2,4-оксадіазо-3,5-діїл, можуть бути отримані способом, де сполука загальної формули IIA, IIB або IIC,



IIA,

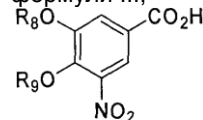


IIB,



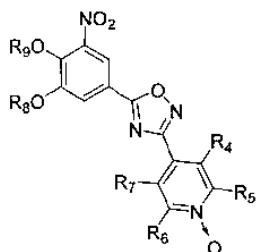
IIC,

де  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_7$  визначені як у загальній формулі I, піддали реакції циклізації, що включає конденсацію і дегідратацію зі сполукою загальної формули III,

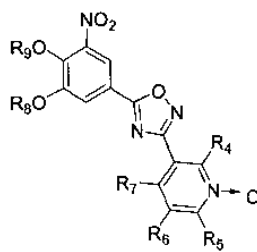


(III),

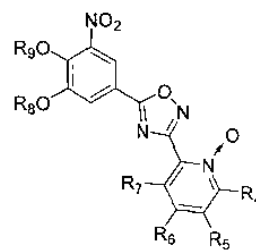
де  $R_8$  і  $R_9$  незалежно одна від одної представляють водень або відповідні захисні групи для ароматичних гідроксильних групи, при умовах, придатних для отримання похідних оксадіазолу формули IVA, IVB або IVC,



IVA,



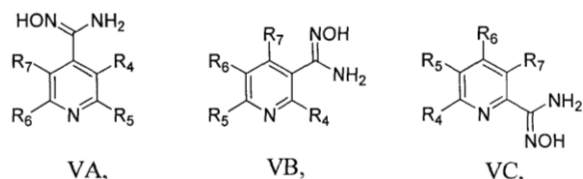
IVB,



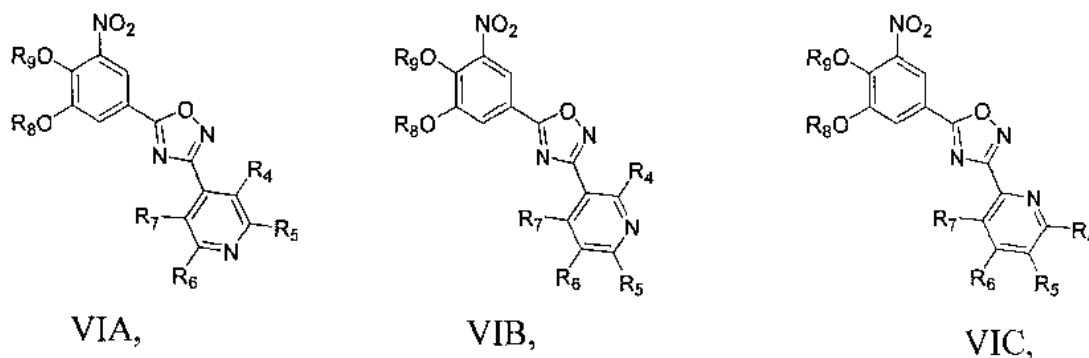
IVC.

З наступним видаленням гідроксильних захисних груп для забезпечення сполук загальної формули I, де центральний блок складається з частини 1,2,4-оксадіазо-3,5-діілу.

У іншому варіанті здійснення, сполуки загальної формули I, де центральний блок складається з частини 1,2,4-оксадіазо-3,5-діілу, можуть бути отримані способом, де сполука загальної формули VA, VB або VC,



де  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_7$  визначені як у загальній формулі I, піддали реакції циклізації, що включає конденсацію і дегідратацію зі сполукою загальної формули III при умовах, придатних для отримання похідних оксадіазолу формули VIA, VIB або VIC,



з наступним окисненням атому нітрогену піридину для отримання сполуки, згідно з формулою IVA, IVB або IVC як показано вище, і нарешті, у разі необхідності, видалили гідроксильні захисні групи для забезпечення сполук загальної формули I, де центральний блок складається з частини 1,2,4-оксадіазо-3,5-діілу.

Відповідні захисні групи для ароматичних гідроксильних груп добре відомі у техніці. Приклади придатних захисних груп для ароматичних гідроксильних груп включають метил, етил, ізопропіл, бензил, 4-метоксибензил, метоксиметил, бензилоксиметил, метоксиетоксиметил, тетрагідропіраніл, фенацил, аліл, триметилсиліл, терт-бутилдиметилсиліл, бензилоксикарбоніл, терт-бутоксикарбоніл, ефір, сульфонат, карбамат, фосфінат, ацеталь і кеталь похідні.

У переважному варіанті здійснення, одна з груп  $R_8$  і  $R_9$  є воднем, а інша є метилом. У окремому переважному варіанті здійснення,  $R_8$  представляє метил, а  $R_9$  представляє водень.

У альтернативному переважному варіанті здійснення, захисні групи  $R_8$  і  $R_9$  заміщені воднем або групою, здатною гідролізуватись при фізіологічних умовах. Захисні групи  $R_8$  і  $R_9$  можуть бути видаленими незалежно одна від одної на різних етапах реакції або вони можуть бути видаленими на тому ж етапі реакції. Подібно, введення групи, здатної гідролізуватись при фізіологічних умовах, може мати місце на тому ж або на наступному етапі реакції.

У даному винаході, умови, придатні для отримання похідних оксадіазолу, включають умови, які надають похідну оксадіазолу з високим виходом і чистотою. Переважно, вихід бажаного похідного оксадіазолу складає, щонайменше, 70%, більш переважно 75-99%, навіть більш переважно 80-

97%, і найбільш переважно 85-95%. Переважно, чистота бажаної похідної оксадіазолу складає, щонайменше, 90%, більш переважно, щонайменше, 95%, навіть більш переважно, щонайменше, 99%, і найбільш переважно, щонайменше, 99,5%. Виходячи з вивчення даного винаходу спеціаліст може регулярно досліджувати більш придатні реакційні умови для оптимізації виходу і чистоти оксадіазолу. Параметри, які взяті до уваги спеціалістом, включають, але не обмежуються, реагенти, що забезпечують агенти конденсації і дегідратації, вибір захисних груп  $R_8$  і  $R_9$ , системи розчинника, температури реакції і часу реакції і розчинності реагентів.

Сполука загальної формули III вимагає активації перед конденсацією зі сполукою формули IIA-III або VA-VC. Придатні агенти для активації сполуки формули III включають 1,1-карбонілдіімідазол, тіонілхлорид, сульфонілхлорид, N,N'-дциклогексилкарбодіімід, 1-гідроксибензотриазол і N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід, фосген,  $PCl_3$ ,  $POCl_3$ ,  $PCl_5$ , ангідриди, трихлортриазин і хлордиметокситриазин і подібне. Зокрема переважними є 1,1-карбонілдіімідазол і тіонілхлорид. У деяких випадках, однакові реагенти можуть застосовувати для виконання етапу циклізації, який складається з конденсації і дегідратації. Альтернативні реагенти для виконання конденсації і/або дегідратації включають піридин і тетрабутиламоній фторид. Переважно дегідратація може виконуватись тепловим нагріванням реакційної суміші у поєднанні з вищезгаданими реагентами.

Сполука загальної формули III може бути активована надлишком реагенту, таким як тіонілхлорид у придатному розчиннику або без потреби додаткового розчинника. Якщо переважно, над-

лишок реагенту потім видаляють, наприклад, дис-тиляцією, і замінюють розчинником або іншим реагентом, таким як піридин для виконання етапів конденсації і дегідратації. Переважними системами розчинника для активації сполуки загальної формули III, і циклізації зі сполуками загальних формул IIA-IIIC або VA-VC є диполарні апротонні розчинники, що включають диметилформамід, диметилсульфоксид, диметилацетамід і N-метилпіролідинон. Зокрема переважними є диметилсульфоксид і диметилацетамід.

Придатні температури реакції і часи реакції залежать від реакційності застосованих реагентів для виконання конденсації і дегідратації. Переважно, температура реакції знаходиться у межах від 0°C до точки кипіння застосованої системи розчинника, більш переважно у межах 20-150°C і найбільш переважно у межах 25-120°C. Переважно, час реакції знаходиться у межах 30 хвилин-24 годин, більш переважно у межах 1 година - 18 годин і найбільш переважно у межах 2-6 годин.

У альтернативному переважному варіанті здійснення, реакцію конденсації і дегідратації проводять у присутності органічної і неорганічної основи. Придатні переважні основи включають триетиламін, трибутиламін, 2,6-лутидин, N-метилморфолін, піридин, імідазол, N-метилімідазол і 4-диметиламінопіридин. Окремі переважні основи включають піридин, N-метилімідазол і 4-диметиламінопіридин.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу, конденсацію і дегідратацію провели у два різних етапи реакції. У даному окремому варіанті здійснення, можуть застосовувати різні агенти конденсації і дегідратації і системи розчинника для оптимізації виходу і чистоти отриманого продукту.

У альтернативному переважному варіанті здійснення даного винаходу, конденсацію і дегідратацію провели послідовно у тій самій ємності без ізоляції є O-ацетильованих інтермедіатів. У даному окремому варіанті здійснення реагенти, що виконують конденсацію і дегідратацію, можуть бути однаковими або різними, але переважно ідентичними.

Кількість реагентів, що виконують конденсацію і дегідратацію, не є критичною. Типові кількості реагентів, що виконують конденсацію і дегідратацію, включають, щонайменше, кількість 1моль, переважно 2,1моль-5моль, більш переважно 2,2-4моль і найбільш переважно 2,3моль-3моль на моль похідної піридину. У випадках, коли реагенти, що проводять конденсацію і дегідратацію, також служать розчинником або допоміжним розчинником, надлишкова кількість може бути набагато вищою.

Як згадувалось вище, у переважних варіантах здійснення, винахід включає етап на якому атом нітрогену частини піридилу VIA, VIB або VIC окисляють при придатних умовах до відповідної похідної піридил-N-оксиду IVA, IVB або IVC після реакції циклізації.

У даному винаході придатні окисні умови для отримання піридил-N-оксиду включають умови, які надають похідна піридил-N-оксиду з високим виходом і чистотою. Переважно вихід бажаної похід-

ної піридил-N-оксиду складає, щонайменше, 90%, більш переважно 92-99%, навіть більш переважно 94-98%, і найбільш переважно 95-97%. Переважно, чистота бажаної похідної піридил-N-оксиду складає, щонайменше, 90%, більш переважно, щонайменше, 95%, навіть більш переважно, щонайменше, 99%, і найбільш переважно, щонайменше, 99,5%. Виходячи з вивчення даного винаходу спеціаліст може регулярно досліджувати більш придатні реакційні умови для оптимізації виходу і чистоти піридил-N-оксиду. Параметри, які взяті до уваги спеціалістом, включають, але не обмежуються, агент, що окислює, кількість агента, що окислює, вибір захисних груп, систему розчинника, температуру реакції і час реакції і розчинність реагентів.

Переважні агенти, що окислюють, включають пероксид водню,  $MnO_2$ , надюглову кислоту, трифторнадоглову кислоту, t-бутилгідропероксид, т-хлорпероксибензойну кислоту, надсірчану кислоту, Oxone®, комплекс пероксиду водню з сечовиною і трифтороцтовий ангідрид, піридиній хлорхромат і іони перманганату. Зокрема переважним є комплекс пероксиду водню з сечовиною і трифтороцтовий ангідрид.

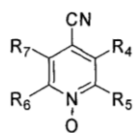
Переважна кількість агенту, що окислює, знаходиться у межах еквімолярних кількостей до 20-тикратного надлишку до похідної піридину. Переважно, кількість агентів, що окислюють, знаходиться у межах 1,2-кратного - 10-кратного надлишку, більш переважно 1,5-кратного - 8-кратного надлишку і найбільш переважно 2-кратного - 5-кратного надлишку.

Переважними системами розчинника для проведення окислення є розчинники, які інертні до агентів, що окислюють. Зокрема, переважними є галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, хлорбензол і вуглець тетрахлорид, ароматичні розчинники, такі як бензол і толуол, алкани, такі як циклогексан і гексан, і ефіри, такі як THF (тетрагідрофуран), 1,4-діоксан і терт-бутилметилефір.

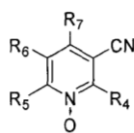
Придатні температури реакції і часи реакції залежать від реакційності застосованих агентів, що окислюють. Переважно температура реакції знаходиться у межах від 0°C до точки кипіння застосованої системи розчинника, більш переважно у межах 20-100°C, і найбільш переважно у межах 40-80°C. Переважно, час реакції знаходиться у межах 30 хвилин - 24 години, більш переважно у межах 1 годна - 18 годин і найбільш переважно 2-6 годин.

Окислення атому нітрогену піридилу може проводитись на будь-якому етапі способу отримання сполук за загальною формулою I. Переважно, окислення проводять перед утворенням сполук формул IIA-IIIC, або альтернативно після утворення оксидіазольного кільця як у сполук формул VIA-VIC.

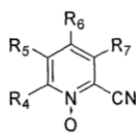
У іншому аспекті винаходу, сполуки формули IIA, IIB або IIC отримані реакцією сполук загальної формули VIIA, VIIB або VIIC,



VIIA,



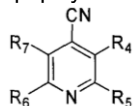
VIIB,



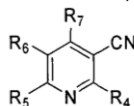
VIIC,

з гідроксиламіном у присутності хелатного агенту при придатних умовах реакції.

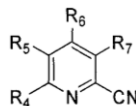
У іншому аспекті винаходу, сполуки формули VA, VB або VC отримані реакцією сполук загальної формули VIIIA, VIIB або VIIC,



VIIIA,



VIIB,



VIIC,

з гідроксиламіном у присутності хелатного агенту при придатних умовах реакції.

У даному винаході, придатні умови реакції вищезгаданих реакцій включають умови, при яких отримують похідну амідоксиму з високим виходом і чистотою. Переважно, вихід бажаної похідної амідоксиму складає, щонайменше, 70%, більш переважно 72-95%, навіть більш переважно 75-90%, і найбільш переважно 78-85%. Переважно, чистота бажаного амідоксиму складає, щонайменше, 90%, більш переважно, щонайменше, 95%, навіть більш переважно, щонайменше, 96% і найбільш переважно, щонайменше, 97%. Виходячи з даного винаходу спеціаліст може регулярно досліджувати більш придатні реакційні умови для оптимізації виходу і чистоти амідоксиму. Параметри, які взяті до уваги спеціалістом, включають, але не обмежуються, кількість гідроксиламіну, вибір каталізатора, природу замісників R4-R7, систему розчинника, температуру реакції, час реакції і розчинність реагентів.

Переважає кількість гідроксиламіну знаходиться у межах еквімолярних кількостей до 50-кратного надлишку до похідної піридину. Переважно, кількість гідроксиламіну знаходиться у межах 1,2-кратного - 20-кратного надлишку, більш переважно 1,5-кратного - 10-кратного надлишку і найбільш переважно 3-кратного - 5-кратного надлишку.

Переважні хелатні агенти включають 8-гідроксихінолін, орто-фенантролін і гідрати і їх похідні. Переважна кількість хелатного агента знаходиться у межах 0,1-10 мол.%, більш переважно 0,5-5 мол.%, більш переважно 0,75-3 мол.% і найбільш переважно 1-1,5 мол.%.

Система розчинника частково не обмежена і включає воду, спирти, такі як метанол, етанол або ізопропанол, ефіри, такі як THF або 1,4-діоксан, і дипольні апротонні розчинники, такі як диметилсульфоксид і подібне, або суміші даних розчинників.

Переважно температура реакції знаходиться у межах від 0°C до точки кипіння застосованої системи розчинника, більш переважно у межах 20-100°C, і найбільш переважно у межах 40-80°C. Переважно, час реакції знаходиться у межах 30 хвилин - 24 години, більш переважно у межах 1 години - 18 годин і найбільш переважно 2-8 годин.

Для отримання фармацевтичної композиції загальної формули (I), інертні фармацевтично прийнятні носії змішали з активними сполуками. Фармацевтично прийнятні носії можуть бути або твердими, або рідкими. Препарати у твердій формі включають порошки, таблетки, дисперсні гранули і капсули. Твердим носієм може бути одна або більше речовин, які також можуть діяти як розріджувачі, запашники, солюбілізатори, змащувачі, суспензуючі агенти, зв'язувачі або агенти, що дезінтегрують таблетки; він також може бути інкапсульованим матеріалом.

Переважно фармацевтичний препарат є одиницею дозованої форми, наприклад, запакованим препаратом, упаковкою, що містить дискретні кількості препарату, такого як запаковані таблетки, капсули і порошки у пробірках або ампулах.

Дозування можуть варіювати в залежності від потреби пацієнта, важкості захворювання і застосування окремої сполуки. Для зручності, всю денну дозу можна розділити і вводити порціями протягом дня. Дослідження належного дозування для окремої ситуації знаходиться у межах кваліфікації спеціалістів медичної галузі.

#### Матеріали і способи

##### Аналіз КОМТ активності миші

В усіх експериментах застосовують зразки печінки мишей лінії NMRI віком від 60 днів, вагою 20-30г (Harlan-Interfauna Iberica, Barcelona, Spain), що тримають по десять на клітку при регульованих умовах навколишнього середовища (12 годинний цикл світло/темрява і кімнатна температура 24°C). У експериментах застосовують тканини, перфузовані сольовим розчином, відібрані у мишей, анестезованих пентобарбітоном (60мг/кг). Тканини відразу видаляють і гомогенізують у 5М фосфатному буфері, pH7,8, і зберігають при -80°C.

КОМТ активність оцінюють за здатністю метилувати адреналін до метанефрину, як попередньо описано (Vieira-Coelho, M.A., Soares-da-Silva, P., Brain Res, 1999, 821, 69-78). Аліквоти по 0,5мл печінкового гомогенату попередньо інкубують протягом 20 хвилин за допомогою 0,4мл фосфатного буферу (5М); згодом реакційну суміш інкубують протягом 10 хвилин за допомогою адреналіну (500мкМ; 0,1мл) у присутності S-аденозил-L-метіоніну з насиченою концентрацією, донору метилу (250мкМ). Інкубаційне середовище також містить паргілін (100мкМ), MgCl<sub>2</sub> (100мкМ) і EGTA (етиленгліколь тетраоцтову кислоту) (1М). Попередню інкубацію і інкубацію проводять при 37°C при умовах захисту від світла з безперервним струшуванням і без окислення. Наприкінці періоду інкубації пробірки помістили на лід, а реакцію зупинили додаванням 200мкл 2М надхлорної кислоти. Потім зразки центрифугують (200×g, 4 хвилини, 4°C), і застосовують 500мкл аліквот супернатанту, відфільтрованого у пробірки з фільтрувальною вставкою з розміром пор 0,22мкм Spin-X (Costar), і піддають аналізу метанефрину з використанням високоефективної рідинної хроматографії з електрорімічним визначенням.

У експериментах, спланованих для оцінювання ефектів дослідних сполук на КОМТ печінки, дослідні сполуки (у 5% карбоксиметилцелюлозі)

подають через шлунковий зонд мишам, що голодували протягом ночі. Потім при певних інтервалах печінки видаляють і застосовують для дослідження активності КОМТ, як описано вище.

#### Аналіз КОМТ активності щурів

В усіх експериментах застосовують печінки самців щурів лінії Wistar віком 60 днів вагою 240-260г (Harlan-Interfauna Iberica, Barcelona, Spain), яких тримають по два на клітку при регульованих умовах навколишнього середовища (12 годинний цикл світло/темрява і кімнатна температура 24°C). Після декапітації органи відразу видаляють і гомогенізують у 5мМ фосфатного буфера при pH7,8. Активність КОМТ оцінюють за здатністю метилювати адреналін до метанефрину. Аліквоти по 0,5мл печінкових гомогенатів попередньо інкубують протягом 20 хвилин з 0,4мл фосфатного буферу (5мМ); згодом реакційну суміш інкубують протягом 5 хвилин з епінефрином (1000мкМ; 0,1мл) у присутності S-аденозил- $\gamma$ -метіоніну (500мкМ) з насиченою концентрацією, донору метилу; інкубаційне середовище також містить паргілін (100мкМ),  $MgCl_2$  (100мкМ) і EGTA (1мМ). Попередню інкубацію і інкубацію проводять при 37°C при умовах захисту від світла з безперервним струшуванням і без окислення.

У експериментах, спланованих для оцінювання пероральної біологічної активності дослідних речовин, сполуки подають через шлунковий зонд щурам, що голодували протягом ночі. Потім при певних інтервалах тварин забивають декапітацією, а печінки видаляють і використовують для дослідження активності КОМТ, як описано вище. Наприкінці періоду інкубації (5 хвилин) пробірки поміщають на лід, а реакцію зупиняють додаванням 200мкл 2М надхлорної кислоти. Потім зразки центрифугують (200 $\times$ g, 4 хвилин, 4°C), і застосовують 500 мкл аліквот супернатанту, відфільтрованого у пробірці з фільтрувальною вставкою з розміром пор 0,22мкм Spin-X (Costar) для аналізу метанефрину. Аналіз метанефрину виконують за допомогою вискоефективної рідинної хроматографії з електрохімічним визначенням. Нижчі межі визначення метанефрину коливаються від 350 до 500фмоль (0,5-1,0пмоль/мг білок/година).

#### Рівні L-DOPA і 3-O-метил-L-DOPA у плазмі

Щурам, що голодували протягом ночі, перорально вводять толкапон, ентакапон і сполуки загальної формули I (усе при 3мг/кг) або наповнювач (0,5% карбоксиметилцелюлоза, 4мл/кг). Після 1, 6 або 23 години щурам перорально вводять L-DOPA (12мг/кг) плюс бензеразид (3мг/кг) або наповнювач (0,5% карбоксиметилцелюлоза, 4мл/кг). Через одну годину щурів анестезують пентобарбітоном натрію (60мг/кг, інтраперитонально), кров відбирають через порожнисту вену і швидко видаляють весь мозок. Зразки крові центрифугують протягом 15 хвилин при 3000g (4°C), зразки плазми зберігають при -80°C до аналізу L-DOPA і 3-O-метил-L-DOPA. Усі експерименти на тваринах виконували згідно з Європейською Директивою №86/609 і правилами "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals", 7th edition, 1996, Institute for Laboratory Animal Research (ILAR), Washington, DC.

#### Аналіз L-DOPA і похідних катехолу

L-DOPA і 3-O-метил-L-DOPA у зразках крові аналізують за допомогою ВЕРХ (вискоефективна рідинна хроматографія) з електрохімічним визначенням, як попередньо описано (Soares-da-Silva et al., Brain Res. 2000;863:293-297). Коротко, аліквоти 20 мкл вводять до хроматографа. Хроматографічна система складається з насосу (Gilson 307) і 5мкм колонки ODS2 з нержавіючої сталі (Biophase; Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN) довжиною 25см і діаметром 4,6мм; зразки вводять за допомогою автоматичного дозатору зразків (Gilson 231), що приєднаний до ділютора Gilson (Gilson 401). Рухлива фаза є дегазованим розчином лимонної кислоти 0,1мМ; октилсульфату натрію 0,5мМ; ацетату натрію 0,1мМ;  $Na_2EDTA$  0,17мМ; дибутиламіну 1мМ і метанолу (10% об'єм/об'єм), pH регулюють до 3,5 за допомогою PCA 2М і перекачують при швидкості 1,0мл хвилиною<sup>1</sup>. Визначення виконують електрохімічно зі скловуглеводневим електродом, дослідним електродом Ag/AgCl і амперметричним детектором (Gilson 142); комірка детектора керується при 0,75В. Отриманий потік регулюють, застосовуючи програмне забезпечення Gilson Unipoint HPLC.

#### Клітинна токсичність

Спосіб, за яким визначають клітинну токсичність дослідної речовини виконують, як описано у Pedrosa та Soares-da-Silva (Br. J. Pharmacol., 137, 1 1305-1313, 2002). Коротко, клітини мишачої нейробластоми Neuro 2A висівають на 96-лункові планшети на культуральне середовище по 200мкл на лунку для зв'язування клітини (CMA) при зволоженої атмосфері  $CO_2$ /повітря (5%/95%) при 37°C. Регулювання дослідної системи перед інкубаціями полягає у морфологічному контролі (світлова мікроскопія) культуральних клітин: зв'язування, розширення і щільність. Через п'ять днів після висівання (через 24 години клітини зливаються) культуральні клітини інкубують протягом 24 годин з дослідними сполуками. Культури без дослідного зразка або етанолу запускають паралельно як негативні і позитивні контролю. Усі інкубації містять однаковий відсоток розчинника, потрібного для дослідної сполуки.

Життєздатність клітини вимірюють, застосовуючи кальцеїн-AM (Molecular Probes, Eugene, OR, USA). Кальцеїн-AM, що проникає через мембрану, нефлуоресцентний барвник, взяли і перетворили внутрішньоклітинними естеразами на кальцеїн, що не проникає через мембрану, який випромінює зелену флуоресценцію. Після обробки дослідним зразком або носієм протягом 24 годин клітини двічі промивають середовищем Хенкса (композиція середовища, у мМ: NaCl, 137; KCl, 5;  $MgSO_4$ , 0,8;  $Na_2HPO_4$ , 0,33;  $KH_2PO_4$ , 0,44;  $CaCl_2$ , 0,25;  $MgCl_2$ , 1,0; Tris HCl, 0,15 і бутират натрію, 1,0, pH=7,4) і насичують 2мкМ кальцеїном-AM у середовище Хенкса при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Флуоресценцію вимірюють у діапазоні 485нм при збудженні і в діапазоні 530нм при емісії довжини хвиль на багаланшетному зчитувачі. Щоб визначити мінімальне забарвлення для кальцеїну-AM (кальцеїн<sub>mn</sub>), вісім лунок обробляють етанолом за 30 хвилин перед додаванням кальце-

їну-АМ. Процент життєздатності потім розраховують як

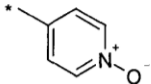
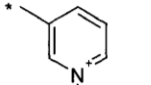
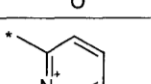
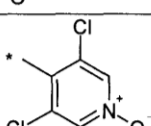
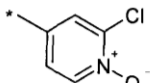
$$\frac{[(\text{кальцеїн}_{\text{вразок}} - \text{кальцеїн}_{\text{min}})]}{(\text{кальцеїн}_{\text{контроль}} - \text{кальцеїн}_{\text{min}})} \times 100.$$

Результати

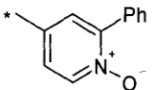
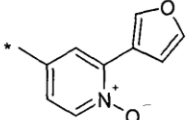
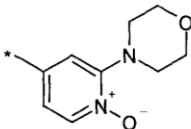
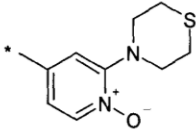
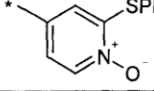
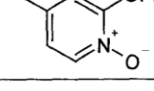
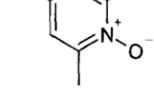
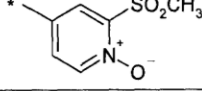
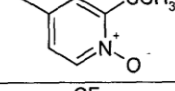
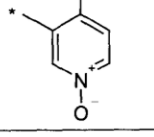
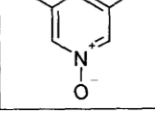
Таблиця 1 показує ефекти стандартних КОМТ інгібіторів, толкапону і ентакапону, і сполук загаль-

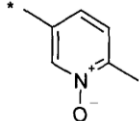
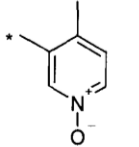
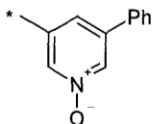
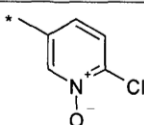
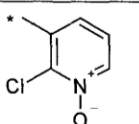
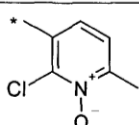
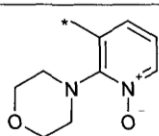
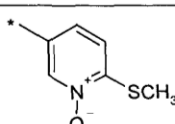
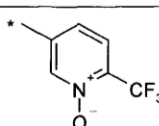
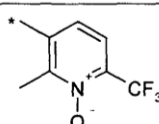
ної формули I на КОМТ активність у печінці миші через 3 години після перорального введення (3мг/кг). У таблиці 1 також показано життєздатність клітин через 24 години після введення толкапону, ентакапону і сполук загальної формули I (усі при 30мкМ) у клітини Neuro 2A.

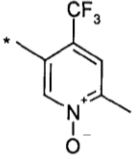
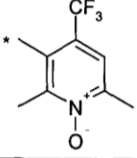
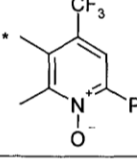
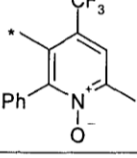
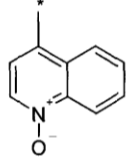
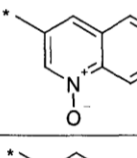
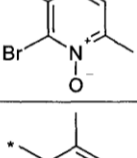
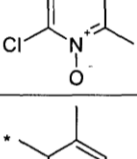
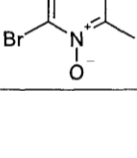
Таблиця 1. КОМТ активність у печінці миші (% контролю) після 3 мг/кг (перорального) введення перелічених сполук і життєздатність клітин Neuro 2A (% життєздатних клітин)

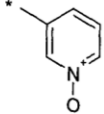
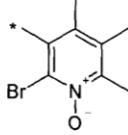
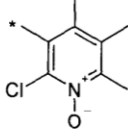
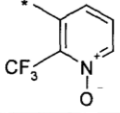
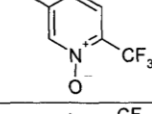
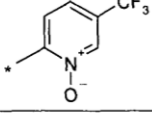
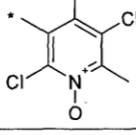
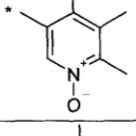
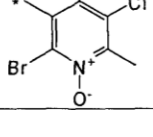
№	(X)n, (Y)n	R3	КОМТ активність (% контролю)	% життєздатних клітин
Толкапон			13,9	27,2
Ентакапон			79,8	81,4
1	n = m = 0	-CH <sub>3</sub>	59,9	55,1
2	n = m = 0	-CH <sub>3</sub>	78,8	92,5
3	n = m = 0	-CH <sub>3</sub>	63,6	100,5
4	n = m = 0		42,1	98,3
5	n = m = 0		58,4	93,8
6	n = m = 0		101,0	107,1
7	n = m = 0		14,2	56,9
8	n = m = 0		55,4	106,7



9	$n = m = 0$		80,6	79,7
10	$n = m = 0$		95,2	69,3
11	$n = m = 0$		63,9	105,7
12	$n = m = 0$		92,9	91,7
13	$n = m = 0$		102,3	
14	$n = m = 0$		76,8	83,5
15	$n = m = 0$		79,2	97,1
16	$n = m = 0$		85,9	64,6
17	$n = m = 0$		89,9	96,0
18	$n = m = 0$		21,2	93,4
19	$n = m = 0$		45,2	100,1

20	$n = m = 0$		56,6	
21	$n = m = 0$		95,6	
22	$n = m = 0$		111,6	
23	$n = m = 0$		43	41,1
24	$n = m = 0$		71,8	93,7
25	$n = m = 0$		23,1	100,2
26	$n = m = 0$		35,5	110,9
27	$n = m = 0$		47,5	95,7
28	$n = m = 0$		11,3	87,0
29	$n = m = 0$		10,9	62,2

30	$n = m = 0$		8,8	81,8
31	$n = m = 0$		0,8	37,2
32	$n = m = 0$		9,7	26,6
33	$n = m = 0$		39,8	45,0
34	$n = m = 0$		88,6	89,0
35	$n = m = 0$		81,2	88,0
36	$n = m = 0$		22,9	76,3
37	$n = m = 0$		42,5	92,3
38	$n = m = 0$		16,3	86,0

39	$X=CH_2$ , $n=1, m=0$		53,8	94,9
40	$n = m = 0$		55,2	69,1
41	$n = m = 0$		14	95,1
42	$n = m = 0$		9,4	96,4
43	$X=CH_2$ , $n=1, m=0$		27,2	101,5
44	$X = CH_2, n = 1$ $Y = O, m = 1$		24,5	
45	$n = m = 0$		30,4	86,6
46	$n = m = 0$		43,1	53,0
47	$n = m = 0$		25,2	81,2

Примітка: \* представляє точку приєднання замісника піридин N-оксиду до молекули.

Також з'ясували, що сполуки загальної формули I також є сильними інгібіторами КОМТ у печінці щура, максимальний інгібіторний ефект досягається за 1 годину - 3 години після їх перорального введення (Таблиця 2). Максимальний інгібіторний ефект ентакапона (Ent) і толкапона (Tolc) досліджують у межах 1 години після введення (Таблиця 2). Через дев'ять годин після введення ентакапон втрачає ефекти КОМТ інгібітору, а толкапон проявляє мінімальні інгібіторні ефекти (~16% інгібування), тоді як сполуки загальної формули I продовжують інгібувати КОМТ активність на 22%-90% від контрольних рівнів (Таблиця 2).

Таблиця 2

КОМТ активність у печінці щура (% контролю) після 3мг/кг (перорального) введення перелічених сполук

Сполука	Час (година)			
	1	3	6	9
Ентакапон	32,0	74,5	95,2	100,0
Толкапон	18,3	28,6	56,8	83,9
18	5,2	19,9	43,0	57,4
29	1,2	18,5	39,7	56,4

30	6,3	34,8	41,2	54,5
41	21,2	9,3	18,8	39,7
42	3,6	6Д	12,3	30,9
43	16,1	30,6	64,3	77,9
45	1,1	1,2	3,8	8,9
47	10,6	4,0	3,8	8,2

Таблиця 3 показує відсоткові зміни рівнів у плазмі L-DOPA і 3-О-метил-L-DOPA (3-OMD) щурів, яких обробили L-DOPA плюс бензеразид через 2 години після введення ентакапону, толкапону і сполук загальної формули I (3мг/кг). L-DOPA плюс бензеразид вводять за 1 годину перед відбиранням зразків плазми. Даний момент часу вибрали, тому що він представляє  $t_{\max}$  для L-DOPA. Як спостерігають, сполуки загальної формули I утворюють значні підвищення L-DOPA у плазмі, що супроводжується відміченим зниженням у плазмі 3-(9-метил-L-DOPA.

Таблиця 3

Ефект перелічених сполук, (3мг/кг; пероральне введення) на зміни (% контролю) рівнів у плазмі L-DOPA і 3-О-метил-L-DOPA (3-OMD) щурів, оброблених L-DOPA плюс бензеразид

Сполука	L-DOPA % підвищення	3-OMD % зниження	L-Dopa/ 3-OMD
Ентакапон	68,5	-55,6	3,8
Толкапон	202,4	-89,0	27,6
18	61,4	-63,9	4,5
29	105,1	-80,7	10,6
30	103,5	-75,0	8Д
41	95,2	-72,3	7,1
42	30,7	-43,4	2,3
43	74,9	-48,3	3,4
45	100,8	-54,3	4,4
47	102,9	-58,5	4,9

#### Висновок

Сполуки загальної формули I є дуже сильними інгібіторами катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) при значно зниженій токсичності. Сполуки загальної формули I мають потенційно корисні фармацевтичні властивості у лікуванні деяких порушень центральної і периферичної нервової системи, де інгібування (9-метилування катехоламінів може бути терапевтично вигідним, таких як порушення настрою, хвороба Паркінсона і паркінсонівські порушення, синдром втомлених ніг, шлунково-кишкові захворювання, захворювання, що супроводжуються утворенням едеми, і гіпертензія. Можливість застосування сильного, довго діючого інгібітору з покращеним показниками безпеки відкриває нові перспективи у лікуванні хвороби Паркінсона і паркінсонівських порушень, шлунково-кишкових захворювань, захворювань, що супроводжуються утворенням едеми, і гіпертензії шляхом покращення безпеки КОМТ інгібіторів нітрокатехолу у процесі покращення або підтримки тривалості і селективності КОМТ інгібування. Це, зокрема, є важливим для лікування пацієнтів, що страждають на хворобу Паркінсона, які приймають

L-DOPA плюс периферійний AADC інгібітор, внаслідок того, що це довготривале лікування.

Даний винахід описується наступними прикладами отримання, які не можна розглядати, як обмежуючі об'єм розкриття. Альтернативні шляхи і аналогічні структури можуть бути очевидними для спеціалістів даної галузі.

#### Приклад 1

3-Нітро-5-[3-(1-окси-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол (сполука 4, Таблиця 1)

а) До перемішаного розчину 3,4-добензилокси-5-нітробензойної кислоти (0,5г, 1,32ммоль) у диметилформаміді (5мл) при кімнатній температурі додали одну порцію 1,1-карбонілдіімідазолу (0,246г, 1,52ммоль). Після перемішування протягом однієї години, додали одну порцію N'-гідроксипіридин-4-карбоксимідаміду (0,208г, 1,52ммоль) і отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім суміш перемішували при 110°C протягом трьох годин і потім дозволили охолонути до кімнатної температури. Суміш вилили у льодяну воду (100мл) і екстрагували 20% ізопропанолом/дихлорметаном. Органічні екстракти промили водою і розсоллом, потім висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували і випарили, щоб залишився твердий залишок, який перекристалізували з етанолу. 4-[5-(3,4-Біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піридин отримали як бежеву тверду речовину (0,395г, 62%).

б) Перемішаний розчин вищезгаданої сполуки піридину (0,331г, 0,689ммоль) у дихлорметані (15мл) охолодили у бані з льодяною водою і порціями додали т-хлорпероксибензойну кислоту (0,179г, 1,03ммоль). Отриману суміш перемішували на холоді протягом тридцяти хвилин і потім при кімнатній температурі протягом тридцяти хвилин, після чого її знову охолодили у бані з льодяною водою. Крім того, додали т-хлорпероксибензойну кислоту (0,17г, 1,03ммоль) і потім суміші знову дозволили перемішуватись при кімнатній температурі протягом півтори години. Додали воду (20мл) і органічну фазу відділили і промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою і розсоллом, потім висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували і випарили, щоб залишилося жовте масло. Додатково діетилового ефіру спричинили утворення осаду, який відфільтрували і перекристалізували з суміші дихлорметан/ізопропанол. 4-[5-(3,4-Біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піридин 1-оксид отримали як білі кристали (0,239г, 70%).

с) Розчин вищезгаданого дибензилового ефіру (0,232г, 0,468ммоль) у дихлорметані (5мл) охолодили до -78°C з перемішуванням під аргонном і обробили краплями трибромиду бору (0,586г, 2,34ммоль). Отриманій темнопурпурній суспензії потім дозволили перемішуватись при кімнатній температурі протягом однієї години перед повторним охолодженням до -78°C. Реакцію у суміші погасили обережним додаванням метанолу. Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години, леткі компоненти випарили і залишок обробили етанолом/толуолом і повторно випарили. Жовтий залишок перетерли у порошок з

киплячим етанолом і відфільтрували, поки він залишався теплим, для отримання зазначеного продукту як жовтої твердої речовини (0,102г, 69%) з т.пл. 280-282°C.

#### Приклад 2

3-Нітро-5-[3-(1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол (сполука 5, Таблиця 1)

а) До перемішаного розчину 3,4-диметокси-5-нітробензойної кислоти (0,232г, 1,022ммоль) у диметилформаміді (5мл) при кімнатній температурі додали одну порцію 1,1-карбонілдіімідазолу (0,174г, 1,073ммоль). Отриману суміш перемішували протягом дев'яноста хвилин, після чого додали одну порцію N'-гідроксипіридин-3-карбоксимід 1-оксиду (0,156г, 1,022ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин, потім при 75°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, суміш вилили у воду (100мл) і осад відфільтрували, промили водою, потім висушили на повітрі і перекристалізували з діетилового ефіру.

3-[5-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піридин 1-оксид отримали як білу тверду речовину (0,162г, 46%).

б) До перемішаного розчину диметилового ефіру з вищеописаного (0,153г, 0,445ммоль) у дихлорметані (10мл) при -78°C під аргоном додали по краплям трибромід бору (0,445г, 1,779ммоль). Реакційній суміші дозволили нагрітись до кімнатної температури і перемішували дев'яноста хвилин перед обережним виливанням у воду (100мл). Після перемішування протягом двадцяти хвилин, суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промили водою і розсоллом, висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтрували і випарили. 2-метокси-3-нітро-5-[3-(1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-фенол отримали як жовту тверду речовину (0,12г, 82%).

в) Перемішану суспензію вищеописаного метилового ефіру (0,108г, 0,327ммоль) у 1,2-дихлоретані (10мл) при кімнатній температурі під аргоном обробили хлоридом алюмінію (0,087г, 0,654ммоль), з наступним додаванням по краплям піридину (0,207г, 2,62ммоль). Потім суміш кип'ятили протягом семи годин, після чого додатково додали хлорид алюмінію (0,087г, 0,654ммоль) і піридин (0,207г, 2,62ммоль) і суміш перемішували при кипінні протягом додаткових семи годин. Потім суміші дозволили охолонути до кімнатної температури, і вилили у холодну 1N соляну кислоту (30мл). Отриманий осад відфільтрували, промили водою і висушили при 50°C під вакуумом. Необхідний продукт отримали як оранжеву тверду речовину, (0,075г, 72%) з т.пл. 278-280°C.

#### Приклад 3

3-Нітро-5-[3-(1-оксипіридин-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол (сполука 6, Таблиця 1)

а) До перемішаного розчину 3,4-диметокси-5-нітробензойної кислоти (1,0г, 4,40ммоль) у диметилформаміді (10мл) при кімнатній температурі додали 1 порцію 1,1-карбонілдіімідазолу (0,821г, 5,06ммоль). Отриманий жовтий суміші дозволили перемішуватись протягом дев'яноста хвилин, після

чого додали одну порцію]C'-гідроксипіридин-2-карбоксимід 1-оксиду (0,775г, 5,06ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім вилили у воду (100мл). Отриманий осад відфільтрували, промили водою і потім помістили у дихлорметан (30мл). Органічний шар промили водою і розсоллом, висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтрували і випарили, щоб видалити білу тверду речовину (1,37г, 86%).

б) До перемішаної суспензії твердої речовини, отриманої вище, (1,365г, 3,77ммоль) у тетрагідрофурані (14мл) при кімнатній температурі під аргоном додали 1N розчин тетрабутиламоній фториду у тетрагідрофурані (3,8мл, 3,8ммоль). Отриманому прозорому жовтому розчину дозволили перемішуватись при кімнатній температурі протягом семи годин, під час чого утворився осад. Суміш відфільтрували і тверду речовину промили декількома порціями холодного тетрагідрофурану. 2-[5-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піридин 1-оксид отримали як білу тверду речовину (0,97г, 75%).

в) До перемішаної суспензії диметилового ефіру, отриманого вище (0,961г, 2,79ммоль), у дихлорметані (15мл) при -78°C під аргоном додали по краплям трибромід бору (3,5г, 13,97ммоль). Отриманий пурпурний суспензії потім дозволили перемішуватись при кімнатній температурі протягом семи годин перед охолодженням у льодяній/водяній бані. Реакцію у суміші погасили обережним додаванням метанолу. Отриманий жовтий суміші дозволили перемішуватись при кімнатній температурі одну годину перед тим, як осад відфільтрували і промили метанолом. Тверду речовину перетерли у порошок з киплячим етанолом і відфільтрували, доки вона тепла. Після сушки, необхідну сполуку отримали як оранжеву тверду речовину (0,712г, 81%) з т.пл. 168°C.

#### Приклад 4

5-(5-Метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-3-нітро-бензол-1,2-діол (сполука 2, Таблиця 1)

а) До перемішаного розчину 3,4-біс-бензилокси-N'-гідрокси-5-нітро-бензамідину (1,0г, 2,54ммоль) у диметилформаміді (5мл) при кімнатній температурі додали одну порцію 1,1-карбонілдіімідазолу (0,494г, 3,048ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі дев'яноста хвилин. Потім додали по краплям оцтову кислоту (0,184г, 3,067ммоль) і суміші дозволили перемішуватись дві години при кімнатній температурі, потім при 155°C три години. Суміші дозволили охолонути до кімнатної температури, і вилили у льодяну воду (100мл). Додали сольовий розчин (10мл) і отриманий осад видалили фільтрацією, промили водою і висушили на повітрі. Потім тверду речовину розчинили у дихлорметані (20мл) і на кінчику шпатель додали активоване вугілля. Після перемішування протягом двадцяти хвилин, суспензію відфільтрували через целіт і фільтрат випарили, щоб залишити жовте масло, яке затверділо при стоянні. Після перекристалізації з дихлорметан/петролейний ефір, 3-(3,4-біс-бензилокси-5-нітрофеніл)-5-метил-[1,2,4]оксадіазол отримали як блідо-жовту тверду речовину (0,537г, 51%).

б) До перемішаного розчину твердої речовини, отриманої вище (0,128г, 0,307ммоль) у дихлорметані (15мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  під аргоном додали по краплям трибромід бору (0,318г, 1,269ммоль). Отриманий пурпурний суспензії дозволили перемішуватись при кімнатній температурі протягом однієї години, потім знову охолодили до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Суміш у реакції погасили обережним додаванням метанолу, і після перемішування при кімнатній температурі одну годину, розчинники випарили. Жовтий залишок перетерли у порошок з діетиловим ефіром, відфільтрували і висушили. Необхідну сполуку отримали як жовту тверду речовину (0,070г, 96%) з т.пл.  $169,8-172^{\circ}\text{C}$ .

#### Приклад 5

5-(5-Метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-3-нітро-бензол-1,2-діол (сполука 3, Таблиця 1)

а) До перемішаного розчину 3,4-диметокси-5-нітробензойної кислоти (0,438г, 1,93ммоль) у тетрагідрофурані (10мл) при кімнатній температурі додали одну порцію 1,1-карбонілдіімідазолу (0,343г, 2,12ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі одну годину, потім при  $70^{\circ}\text{C}$  протягом двох годин, після чого додали гідрозид оцтової кислоти (0,157г, 2,12ммоль). Отримане перемішували при кімнатній температурі тридцять хвилин, потім при  $70^{\circ}\text{C}$  протягом двох годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш вилили у льодяну воду (100мл) і осад відфільтрували і промили водою. 3,4-Диметокси-5-нітробензойну кислоту N'-ацетилгідрозид отримали як білу тверду речовину (0,296г, 54%).

б) Суспензію твердої речовини, отриманої вище, (0,288г, 1,017ммоль) у фосфорному оксихлориді (7мл) перемішували при  $120^{\circ}\text{C}$  дві години, потім дозволили охолонути до кімнатної температури. Потім розчин вилили у льодяну воду (200мл), чим викликали утворення білого осаду. Екстрагували дихлорметаном, і органічні екстракти промили водою і розсоллом, потім висушили, відфільтрували і випарили, щоб залишити білу тверду речовину. Перекристалізація з дихлорметан/петролейного ефіру дала 2-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-5-метил-[1,3,4]оксадіазол як білі кристали (0,151г, 56%).

с) До перемішаного розчину твердої речовини, отриманої вище, (0,145г, 0,547ммоль) у дихлорметані (10мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  під аргоном додали по краплям трибромід бору (0,685г, 2,74ммоль). Отриманий пурпурний суспензії дозволили перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі, потім охолодили знову до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Суміш у реакції погасили додаванням метанолу, і після перемішування при кімнатній температурі одну годину, леткі компоненти випарили. До залишку додали толуол (20мл) і повторно випарили. Залишок перетерли у порошок з киплячим етанолом і відфільтрували, доки він теплий, щоб отримати необхідний продукт як оранжеву тверду речовину (0,107г, 82%) з т.пл.  $245-246^{\circ}\text{C}$ .

#### Приклад 6

5-[3-(3,5-Дихлор-1-окси-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол (сполука 7, Таблиця 1)

а) До перемішаного розчину 3,4-дибензилокси-5-нітробензойної кислоти (0,50г, 1,32ммоль) у диметилформаміді (5мл) при кімнатній температурі додали одну порцію 1,1-карбонілдіімідазолу (0,246г, 1,52ммоль), і суміш перемішували дев'яносто хвилин, після чого додали одну порцію 3,5-дихлор-4-Р-гідрокси-1-оксіізонікотинамідібн (0,337г, 1,52ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім вилили у льодяну воду (100мл). Додали розеол (10мл) і осад відфільтрували, промили водою і розчинили у 30% ізопропанолі/дихлорметані. Потім дихлорметан відігнали і отриману суспензію ізопропанолу зберігали при  $0^{\circ}\text{C}$  одну годину. Тверду речовину потім відфільтрували, промили холодним ізопропанолом і висушили, щоб залишити білу тверду речовину (0,756г, 98%).

б) Порцію даної твердої речовини (0,664г, 1,14ммоль) і 1,1-карбонілдіімідазол (0,185г, 1,14ммоль) розчинили у диметилформаміді (10мл), потім перемішували при  $100^{\circ}\text{C}$  дев'ять годин при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суміш вилили у льодяну воду (100мл) і потім підкислили до pH 1-2 додаванням по краплям 2N соляної кислоти. Жовтий осад, що утворився, відфільтрували, промили водою і розчинили у 10% ізопропанолі/дихлорметані (50мл). Органічну фазу висушили, відфільтрували і випарили до сухості. Залишок хроматогували на силікагелі, застосовуючи суміш розчинників етилацетат/петролейний ефір (1:1). Гомогенні фракції об'єднали і випарили, і залишок перекристалізували з дихлорметану/ізопропанолу для отримання 2-бензилокси-4-[3-(3,5-дихлор-1-окси-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-6-нітро-фенолу як жовту тверду речовину (0,263г, 49%).

с) До перемішаної суспензії твердої речовини, отриманої вище, (0,24г, 0,505ммоль) у дихлорметані (5мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  під аргоном додали по краплям трибромід бору (0,371г, 1,5ммоль). Отриманий пурпурний суспензії дозволили перемішуватись при кімнатній температурі одну годину, потім зносу охолодили до  $-78^{\circ}\text{C}$  і погасили додаванням метанолу. Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години, розчинники видалили випарюванням. Отриману жовту піну перекристалізували з дихлорметану/ізопропанолу для отримання необхідного продукту як жовту тверду речовину (0,153г, 79%) з т.пл.  $252-253^{\circ}\text{C}$ .

#### Приклад 7

5-[3-(2-Хлор-1-окси-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол (сполука 8, Таблиця 1)

а) До перемішаного розчину 3,4-дибензилокси-5-нітробензойної кислоти (0,50г, 1,32ммоль) у диметилформаміді (5мл) при кімнатній температурі додали одну порцію 1,1-карбонілдіімідазолу (0,246г, 1,52ммоль) і суміш перемішували одну годину, після чого додали одну порцію 2-хлор-N'-гідрокси-1-оксіізонікотинамідину (0,284г, 1,52ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі тридцять хвилин, потім при  $140^{\circ}\text{C}$  чотири години. Після охолодження до кімнатної температури, суміш вилили у воду (100мл) і підкислили до pH 1-2 додаванням по краплям 2N

соляної кислоти. Суміш екстрагували етилацетатом, і органічні екстракти промили водою і розсолом, потім висушили, відфільтрували і випарили, щоб залишити оранжеву тверду речовину, яку перекристалізували з дихлорметану/ізопропанолу для отримання 4-[5-(3,4-біс-бензилокси-5-нітрофеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-2-хлор-піридин 1-оксиду як світло-оранжевих кристалів (0,265г, 38%).

б) До перемішаного розчину твердої речовини, отриманої вище, (0,25г, 0,471ммоль) у дихлорметані (5мл) при -78°C під аргоном додали по краплям трибромід бору (0,59г, 2,36ммоль). Отриманий темно-пурпурний суспензії дозволили перемішуватись при кімнатній температурі одну годину, потім знову охолодили до -78°C. Суміш у реакції погасили додаванням метанолу, і після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години, розчинники видалили випарюванням. Додали етанол (5мл) і толуол (20мл) до залишку і повторно випарили. Залишок перетерли у порошок з киплячим етанолом і фільтрували, доки він теплий, щоб отримати необхідний продукт як жовті кристали (0,12г, 72%), які розпадались вище 300°C.

#### Приклад 8

2,5-Дихлор-3-(5-(3,4-дигідрокси-2-нітрофеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4,6-диметилпіридин-1-оксид

а) До перемішаної суспензії 3-гідрокси-4-метокси-2-нітробензойної кислоти (0,900г, 4,22ммоль) у N,N-диметилацетаміді (10,35мл) при кімнатній температурі додали по краплям 1,1-карбонілдіімідазол (1,540г, 9,506ммоль) у 7,65мл N,N-диметилацетаміду. Після перемішування протягом трьох годин, додали одну порцію (Z-2,5-дихлор-N'-гідрокси-4,6-диметилнікотинімідамід (1,19г, 5,107ммоль) у 2,7мл N,N-диметилацетаміді. Отриману суміш перемішували одну годину і сорок п'ять хвилин, потім нагрівали при 135°C одну годину. Реакційну суміш вилили у суміш лід/2N HCl. Осад відфільтрували, промили водою і висушили під вакуумом для отримання жовтої твердої речовини. Перекристалізація з дихлорметану/ізопропанолу дала 3-(3-(2,5-дихлор-4,6-диметилпіридин-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-6-метокси-2-нітрофенол як жовту тверду речовину (0,317г, 18%).

б) До перемішаної суспензії твердої речовини, отриманої вище, (0,315г, 0,766ммоль) у дихлорметані (4,3мл) при кімнатній температурі додали додатково комплекс пероксиду водню з сечовиною (0,231г, 2,451ммоль). Отриману суспензію охолодили до 0°C і додали по краплям трифтороцтовий ангідрид (0,483г, 2,30ммоль). Суміші дозволили перемішуватись при кімнатній температурі двадцять чотири години, потім додали воду і перемішували одну годину. Осад відфільтрували, промили водою і висушили. Неочищений продукт хроматографували у суміші дихлорметану/метанолу (99:1). Випарювання прозорих фракцій дало 2,5-дихлор-3-(5-(3-гідрокси-4-метокси-2-нітрофеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4,6-диметилпіридин 1-оксид як жовті кристали (0,195г, 59%).

с) До перемішаної суспензії твердої речовини, отриманої вище, (0,143г, 0,335ммоль) у N-

Метилпіролідоні (2,5мл) при 0°C під аргоном додали одну порцію хлориду алюмінію (0,056г, 0,42ммоль) з наступним додаванням піридину (0,106г, 1,34ммоль). Отриманий розчин нагрівали при 60°C двадцять п'ять хвилин, потім знову охолодили до кімнатної температури і вилили у суміш лід/2N HCl. Після перемішування при кімнатній температурі сорок п'ять хвилин, осад відфільтрували, промили водою і висушили під вакуумом. Неочищений продукт перекристалізували з суміші дихлорметан/ізопропанол. Після сушіння, необхідну сполуку отримали як жовті кристали (0,101г, 73%) з т.пл. 230°C (град.)

#### Приклади 9-17

Шляхом застосування вищеописаних методик і супутніх процедур, відомих спеціалістам даної області техніки, і застосовуючи відповідні N-гідрокси-1-окси-ізонікотинамідини, були отримані наступні сполуки:

3-Нітро-5-[3-(1-окси-2-феніл-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол, з т.пл. 264-264,8°C (сполука 9, Таблиця 1)

5-[3-(2-Фуран-3-іл-1-окси-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл. 304-305°C (сполука 10, Таблиця 1)

5-[3-(2-Морфолін-4-іл-1-окси-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл. 277-280°C (сполука 11, Таблиця 1)

3-Нітро-5-[3-(1-окси-2-тіоморфолін-4-іл-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол, з т.пл. 260-262°C (сполука 12, Таблиця 1)

3-Нітро-5-[3-(1-окси-2-фенілсульфаніл-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол, з т.пл. 299-301°C (сполука 13, Таблиця 1)

3-Нітро-5-[3-(1-окси-2-фенокси-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол, з т.пл. 245-246°C (сполука 14, Таблиця 1)

5-[3-(2,6-Диметил-1-окси-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол з т.пл. 280-282°C (сполука 15, Таблиця 1)

5-[3-(2-Метансульфоніл-1-окси-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол з т.пл. 282-285°C (сполука 16, Таблиця 1)

5-[3-(2-Метилсульфаніл-1-окси-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол з т.пл. 239-240°C (сполука 17, Таблиця 1)

#### Приклад 18

3-Нітро-5-[3-(1-окси-4-трифторметил-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол (сполука 18, Таблиця 1)

а) До перемішаного розчину 3,4-дибензилокси-5-нітробензойної кислоти (0,291г, 0,769ммоль) у диметилформаміді (5мл) при кімнатній температурі додали одну порцію 1,1-карбонілдіімідазолу (0,131г, 0,808ммоль). Після перемішування протягом дев'яноста хвилин, додали одну порцію N'-гідрокси-1-окси-4-трифторметил-нікотинамідину (0,17г, 0,769ммоль). Отриману суміш перемішували дві години і потім вилили у льодяну воду (100мл). Осад відфільтрували, промили водою і висушили на повітрі для отримання білої твердої речовини (0,192г, 43%).

б) До перемішаного розчину твердої речовини, отриманої вище, (0,192г, 0,33ммоль) у тетрагідрофурані (10мл) при кімнатній температурі під арго-



ном, додали по краплям 1N розчин тетрабутиламоній фториду у тетрагідрофурані (1,2мл, 1,2ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, суміш вилили у воду (100мл) і екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти промили водою і розсоллом, висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували і випарили. Залишок хроматографували над силікагелем, застосовуючи суміш розчинників дихлорметан/метанол (99:1) як елюент. Гомогенні фракції об'єднали і випарили, і залишок потім перекристалізували з дихлорметану/ізопропанолу. 3-[5-(3,4-Біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-трифторметил-піридин 1-оксид отримали як білу тверду речовину (0,092г, 49%).

с) До перемішаного розчину твердої речовини, отриманої вище (0,09г, 0,16ммоль), у дихлорметані (5мл) при  $-78^\circ\text{C}$  під аргеном додали по краплям трибромід бору (0,16г, 0,64ммоль). Отриманий пурпурний суспензії дозволили перемішуватись при кімнатній температурі одну годину, потім знову охолодили до  $-78^\circ\text{C}$  і обережно погасили додаванням води. Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години, осад відфільтрували, промили водою і висушили при  $50^\circ\text{C}$  під вакуумом для отримання необхідної сполуки як жовтих кристалів (0,048г, 79%) з т.пл.  $239-240^\circ\text{C}$ .

#### Приклади 19-35

Шляхом застосування вищеописаних методик і супутніх процедур, відомих спеціалістам даної області техніки, і застосовуючи відповідні N-гідрокси-1-окси-ізонікотинамідини, були отримані наступні сполуки:

5-[3-(5-Бром-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $258-260^\circ\text{C}$  (сполука 19, Таблиця 1)

5-[3-(6-Метил-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $325-326^\circ\text{C}$  (сполука 20, Таблиця 1)

5-[3-(4-Метил-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $297^\circ\text{C}$  (сполука 21, Таблиця 1)

3-Нітро-5-[3-(1-окси-5-феніл-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $288-289^\circ\text{C}$  (сполука 22, Таблиця 1)

5-[3-(6-Хлор-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $268-270^\circ\text{C}$  (сполука 23, Таблиця 1)

5-[3-(2-Хлор-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $265-267^\circ\text{C}$  (сполука 24, Таблиця 1)

5-[3-(2-Хлор-6-метил-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $218-220^\circ\text{C}$  (сполука 25, Таблиця 1)

5-[3-(2-Морфолін-4-іл-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $175-177^\circ\text{C}$  (сполука 26, Таблиця 1)

5-[3-(6-Метилсульфаніл-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $264-266^\circ\text{C}$  (сполука 27, Таблиця 1)

3-Нітро-5-[3-(1-окси-6-трифторметил-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $269.5-271.3^\circ\text{C}$  (сполука 28, Таблиця 1)

5-[3-(2-Метил-1-окси-6-трифторметил-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $240-242^\circ\text{C}$  (сполука 29, Таблиця 1)

5-[3-(6-Метил-1-окси-4-трифторметил-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $250-252.5^\circ\text{C}$  (сполука 30, Таблиця 1)

5-[3-(2,6-Диметил-1-окси-4-трифторметил-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $252-253^\circ\text{C}$  (сполука 31, Таблиця 1)

5-[3-(2-Метил-1-окси-6-феніл-4-трифторметил-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $256-256.5^\circ\text{C}$  (сполука 32, Таблиця 1)

5-[3-(6-Метил-1-окси-2-феніл-4-трифторметил-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $237-239^\circ\text{C}$  (сполука 33, Таблиця 1)

3-Нітро-5-[3-(1-окси-хінолін-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $306-307^\circ\text{C}$  (сполука 34, Таблиця 1)

3-Нітро-5-[3-(1-окси-хінолін-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $276-277^\circ\text{C}$  (сполука 35, Таблиця 1)

3-Нітро-5-[3-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $253-254^\circ\text{C}$  (сполука 42, Таблиця 1)

#### Приклад 36

5-[3-(2-Бром-6-метил-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол (сполука 36, Таблиця 1)

а) До перемішаного розчину 3,4-дibenзилокси-5-нітробензойної кислоти (1,355г, 3,576ммоль) у диметилформаміді (10мл) при кімнатній температурі додали одну порцію 1,1-карбонілдіімідазолу (0,667г, 4,113ммоль). Після перемішування протягом дев'яноста хвилин додали 2-бром-N'-гідрокси-6-метилнікотинамідін (0,946г, 4,113ммоль) і суміш перемішували протягом ночі, потім вилили у воду (100мл). Додали розеол (10мл) і осад відфільтрували, промили водою і розчинили у дихлорметані (50мл). Органічний шар промили водою і розсоллом, потім висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували і випарили, щоб залишилась біла піна (1,91г, 90%).

б) До розчину твердої речовини, отриманої вище (1,91г, 3,23ммоль), у диметилформаміді (30мл) додали 1,1-карбонілдіімідазол (0,576г, 3,55ммоль) і отриману суміш перемішували при  $120^\circ\text{C}$  три години, потім дозволили охолонути до кімнатної температури. Вилили у льодяну воду (150мл) і підкислили до pH1-2 додаванням по краплям 2N соляної кислоти. Суміш екстрагували дихлорметаном і органічні екстракти промили водою і розсоллом, потім висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували і випарили, щоб залишити оранжеву тверду речовину. Перекристалізація з дихлорметану/етанолу дала 3-[5-(3,4-біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-2-бром-6-метил-піридин як оранжеву тверду речовину (0,702г, 38%).

с) До перемішаного розчину твердої речовини, отриманої вище (0,609г, 1,063ммоль), у дихлорметані (15мл) при кімнатній температурі додали додатково комплекс пероксиду водню з сечовиною (0,525г, 5,579ммоль). Отриману суспензію охолодили до  $0^\circ\text{C}$  і по краплям додали трифтороцтовий ангідрид (1,12г, 5,314ммоль). Суміші дозволили

перемішуватись при кімнатній температурі протягом п'яти годин, потім нерозчинний матеріал відфільтрували і промили невеликим об'ємом дихлорметану. Комбінований фільтрат перемішували з 10% водним розчином метабісульфіту натрію (10мл) протягом п'ятнадцяти хвилин, щоб знищити надлишок пероксидів, потім фази розділили. Органічну фазу промили водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію, знову водою і розсоллом, потім висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували і випарили, щоб залишити білу тверду речовину. Перекристалізація двічі з дихлорметаном/етанолом дала 3-[5-(3,4-біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-2-бром-6-метил-піридин 1-оксид як білі кристали (0,344г, 55%).

d) До перемішаного розчину твердої речовини, отриманої вище (0,337г, 0,572ммоль), у дихлорметані (10мл) при  $-78^\circ\text{C}$  під аргоном додали по краплям трибромід бору (0,717г, 2,86ммоль). Отриману пурпурну суспензію перемішували при кімнатній температурі одну годину, потім знову охолодили до  $-78^\circ\text{C}$  і погасили додаванням метанолу. Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години, розчинники випарили. Додали до залишку етанол (5мл) і толуол (20мл) і повторно випарили. Залишок перемішували у киплячому етанолі і фільтрували, доки він ще теплий. Після сушіння, необхідну сполуку отримали як оранжеві кристали (0,187г, 80%) з т.пл.  $246-247^\circ\text{C}$ .

#### Приклади 37-41

Шляхом застосування вищеописаних методик і супутніх процедур, відомих спеціалістам даної області техніки, і застосовуючи відповідні N'-гідрокси-нікотинамідини, були отримані наступні сполуки:

5-[3-(2-Хлор-4,6-диметил-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $234-235^\circ\text{C}$  (сполука 37, Таблиця 1)

5-[3-(2-Бром-4,6-диметил-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $205-207^\circ\text{C}$  (сполука 38, Таблиця 1)

3-Нітро-5-[3-(1'-окси-піридин-3-ілметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензолдіол, з т.пл.  $232^\circ\text{C}$  (сполука 39, Таблиця 1)

3-Нітро-5-[3-(1'-окси-6-трифторметил-піридин-3-ілметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $195,2^\circ\text{C}$  (сполука 43, Таблиця 1)

3-Нітро-5-[3-(1'-окси-5-трифторметил-піридин-2-ілоксиметил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол, з т.пл.  $222^\circ\text{C}$  (сполука 44, Таблиця 1)

#### Приклад 42

5-[3-(2-Бром-4,5,6-триметил-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол (сполука 40, Таблиця 1)

a) До перемішаного розчину 3,4-дibenзилокси-5-нітробензойної кислоти (0,945г, 2,49ммоль) у диметилформаміді (10мл) при кімнатній температурі додали одну порцію 1,1-карбонілдімідазолу (0,465г, 2,87ммоль), і отриману суміш перемішували дві години, після чого додали одну порцію 2-бром-N'-гідрокси-4,5,6-триметил-нікотинамідину (0,74г, 2,87ммоль). Отриманій суміші дозволили перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі, і потім вилили у воду (150мл). Додали

розеол (10мл) і отриманий осад відфільтрували і промили водою. Потім тверду речовину розчинили у дихлорметані (50мл) і органічну фазу промили водою і розсоллом, потім висушили, відфільтрували і випарили, щоб залишити не зовсім білу тверду речовину (1,40г, 91%).

b) До перемішаного розчину твердої речовини, отриманої вище (1,39г, 2,245ммоль), у тетрагідрофурані (20мл) при кімнатній температурі під аргоном додали 1N розчин тетрабутиламоній фториду у тетрагідрофурані (2,47мл, 2,47ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, майже чорну реакційну суміш вилили у воду (150мл) і екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти промили водою і розсоллом, потім висушили, відфільтрували і випарили, щоб залишити коричневе масло. Додавання дихлорметану (4мл) і діетилового ефіру (4мл) спричинило утворення осаду, який відфільтрували і перекристалізували з ізопропанолу. 3-[5-(3,4-біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-2-бром-4,5,6-триметил-піридин отримали як бежеву тверду речовину (0,879г, 65%).

c) До перемішаного розчину піридину, отриманого вище (0,621г, 1,033ммоль), у дихлорметані (20мл) при кімнатній температурі додали одну порцію комплексу пероксиду водню з сечовиною (1,018г, 10,82ммоль). Отриману суспензію охолодили у бані з льодяною водою і додали по краплям трифтороцетовий ангідрид (2,23г, 10,62ммоль). Отриману суспензію перемішували у холоді п'ятнадцять хвилин і потім дозволили перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі. Нерозчинний матеріал потім відфільтрували і промили невеликою кількістю дихлорметану. Комбінований фільтрат перемішували з 10% водним розчином метабісульфіту натрію п'ятнадцять хвилин і потім фази розділили. Органічну фазу промили водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію, знову водою і розсоллом, потім висушили, відфільтрували і випарили, щоб залишити пінисту світло-оранжеву тверду речовину. Цю тверду речовину хроматографували над силікагелем, застосовуючи суміш петролейного ефіру/етилацетату (1:1) як елюент. Гомогенний продукт, що містить фракції, об'єднали і випарили. 3-[5-(3,4-Біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-2-бром-4,5,6-триметил-піридин 1-оксид отримали як пінисту світло-жовту тверду речовину (0,342г, 54%).

d) До перемішаного розчину твердої речовини, отриманої вище (0,325г, 0,527ммоль), у дихлорметані (10мл) при  $-78^\circ\text{C}$  під аргоном додали по краплям трибромід бору (0,66г, 2,633ммоль). Отриманій темно-пурпурній суспензії дозволили перемішуватись при кімнатній температурі одну годину, потім знову охолодили до  $-78^\circ\text{C}$  і обережно погасили додаванням по краплям метанолу. Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години, розчинники видалили випарюванням. Додали до залишку толуол (20мл) і етанол (5мл) і повторно випарили. Отриману жовту тверду речовину перетерли у порошок з киплячим етанолом (15мл) і фільтрували, доки вона тепла. Необхідний продукт отримали як жовту тверду речовину (0,172г, 75%) з т.пл.  $242-243^\circ\text{C}$ .

## Приклади 43-46

Шляхом застосування вищеописаних методик і супутніх процедур, відомих спеціалістам даної області техніки, і застосовуючи відповідний N'-гідрокси-нікотинамідин, були отримані наступні сполуки:

5-[3-(2-Хлор-4,5,6-триметил-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, т.пл. 246-247,3°C (сполука 41, Таблиця 1)

5-[3-(2,5-Дихлор-4,6-диметил-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, т.пл. 237-240°C (сполука 45, Таблиця 1)

3-Нітро-5-[3-(4,5,6-триметил-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-бензол-1,2-діол, т.пл. 255-256°C (сполука 46, Таблиця 1)

5-[3-(2-Бром-5-хлор-4,6-диметил-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол, т.пл. 227-228°C (сполука 47, Таблиця 1)

## Приклад 47

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину 2Н-піразол-1,5-діїлу як центральний блок, 3-нітро-5-[2-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-2Н-піразол-3-іл]-бензол-1,2-діол отримали наступним способом:

а) До перемішаного розчину 1-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-3-диметиламіно-проп-2-ен-1-ону (0,5г, 1,79ммоль) і (2-трифторметил-піридин-3-іл)-гідразину (0,33г, 1,87ммоль) у етанолі (10мл) додали 10 крапель концентрованої соляної кислоти і суміш кип'ятили протягом двох годин. Суміші дозволили охолонути до кімнатної температури і отриманий осад відфільтрували, промили етанолом і висушили, щоб отримати 3-[5-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-піразол-1-іл]-2-трифторметил-піридин, 0,58г (82%).

б) До розчину 3-[5-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-піразол-1-іл]-2-трифторметил-піридину (0,50г, 1,27ммоль) у дихлорметані (10мл), що охолоджений у бані з льодяною водою, додали одну порцію комплексу перекису водню з сечовиною (0,26г, 2,76ммоль), а потім по краплям трифтороцтовий ангідрид (0,53г, 2,52ммоль). Отриманій суміші дозволили перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі і потім нерозчинний матеріал відфільтрували. Фільтрат промили водою і розсолом, потім висушили безводним сульфатом натрію, відфільтрували і випарили, щоб залишити не зовсім білу тверду речовину. Перекристалізацією з етанолу отримали 3-[5-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-піразол-1-іл]-2-трифторметил-піридин 1-оксид, 0,34г (65%).

с) Суспензію 3-[5-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-піразол-1-іл]-2-трифторметил-піридин 1-оксиду (0,3г, 0,73ммоль) у 48% безводній гідробромній кислоті (10мл) перемішували при 140°C одну годину і потім дозволили охолонути до кімнатної температури. Потім суміш вилили у льодяну воду (100мл) і отриманий жовтий осад відфільтрували, промили водою і висушили для отримання 3-нітро-5-[2-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-2Н-піразол-3-іл]-бензол-1,2-діолу, 0,16г (57%).

## Приклад 48

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину 1,3,4-оксадіазол-2,5-діїлу як центральний блок, 3-нітро-5-[5-(1-окси-2-трифторметил-

піридин-3-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-бензол-1,2-діол отримали наступним способом:

а) Суміш 3,4-диметокси-5-нітробензойної кислоти (0,53г, 2,34ммоль) і 1,1-карбонілдіімідазолу (0,42г, 2,59ммоль) нагрівали у тетрагідрофурані (10мл) при кипінні три години і потім охолодили до кімнатної температури. Додали одну порцію гідразиду 2-трифторметил-нікотинової кислоти (0,53г, 2,57ммоль) і жовтувату суміш перемішували при кип'ятінні протягом ночі і потім дозволили охолонути до кімнатної температури. Суміш вилили у холодну воду (100мл) і густий осад відфільтрували, промили водою і висушили, щоб отримати 2-трифторметил-нікотинову кислоту №-(3,4-диметокси-5-нітро-бензоіл)-гідразиду, 0,71г (73%).

б) Суспензію 2-трифторметил-нікотинової кислоти 4'-(3,4-диметокси-5-нітро-бензоіл)-гідразиду (0,60г, 1,44ммоль) у оксихлориді фосфору (10мл) перемішували при 130°C три години, що вона стала світло-жовтим розчином. Суміші дозволили охолонути до кімнатної температури і потім вилили у льодяну воду (200мл). Білий осад відфільтрували, промили водою і висушили для отримання 3-[5-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-2-трифторметил-піридину, 0,48г (84%).

с) До перемішаного розчину 3-[5-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-2-трифторметил-піридину (0,45г, 1,13ммоль) у дихлорметані (10мл), охолоджену у бані з льодяною водою, додали одну порцію комплексу пероксиду водню з сечовиною (0,23г, 2,45ммоль), а потім по краплям трифтороцтовий ангідрид (0,47г, 2,24ммоль). Отриманій суміші дозволили перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі і потім нерозчинний матеріал відфільтрували. Фільтрат промили водою і розсолом, потім висушили безводним сульфатом натрію, відфільтрували і випарили, щоб залишити не зовсім білу тверду речовину. Перекристалізацією з етанолу отримали 3-[5-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-2-трифторметил-піридин 1-оксид, 0,39г (83%).

д) Суспензію 3-[5-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-2-трифторметил-піридин 1-оксиду (0,30г, 0,73ммоль) у суміші 48% гідробромної кислоти (5мл) і 30% броміду водню у оцтовій кислоті (5мл) нагрівали при 140°C протягом ночі, і потім дозволили охолонути до кімнатної температури. Після випарювання насухо під зниженим тиском, додали до залишку толуол (10мл) і повторно випарили під зниженим тиском. Отриману тверду речовину перекристалізували ізопропанолу для отримання 3-нітро-5-[5-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-бензол-1,2-діол як жовту тверду речовину, 0,19г, (68%).

## Приклад 49

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину піримідин-2,4-діїлу як центральний блок, 3-нітро-5-[2-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-піримідин-4-іл]-бензол-1,2-діол отримали наступним способом:

а) Перемішану суспензію 1-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-3-диметиламіно-проп-2-ен-1-ону (0,28г, 1,0ммоль), і-окси-2-трифторметил-

нікотинамідину (0,31г, 1,5ммоль) і терт-бутоксид калію (0,17г, 1,5ммоль) у абсолютному етанолі (5мл) нагрівали до 80°C у запаяній трубці одну годину і потім дозволили охолонути до кімнатної температури. Суміш вилили у холодну воду (100мл) і отриманий осад відфільтрували, промили водою і висушили для отримання 4-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-2-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-піримідину, 0,31г (73%).

b) Суспензію 4-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-2-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-піримідину (0,25г, 0,59ммоль) у 48% гідробромідній кислоті (5мл) перемішували при 140°C чотири години і потім дозволили охолонути до кімнатної температури. Суміш вилили у льодяну воду (100мл) і отриманий фільтрат відфільтрували, промили водою і висушили для отримання 3-нітро-5-[2-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-піримідин-4-іл]-бензол-1,2-діолу, 0,21г (90%).

#### Приклад 50

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину бензол-1,3-діолу як центральний блок, 5-нітро-3'-(1-окси-6-трифторметил-піридин-2-іл)-біфеніл-3,4-діол отримали наступним способом:

a) До перемішаного розчину 4-бензилокси-3-метоксифенілборної кислоти (1,0г, 3,87ммоль) і 2-(3-бром-феніл)-6-трифторметил-піридин 1-оксиду (1,12г, 3,52ммоль) у толуолі (10мл) і етанолі (1мл) при кімнатній температурі під аргоном додали 2N водний розчин карбонату натрію (5,41мл, 10,82ммоль), а потім тетракіс(трифенілфосфін)палладій (0,22г, 0,19ммоль). Отриману суміш перемішували при 90°C дві години і потім дозволили охолонути до кімнатної температури. Фази розділили і водну фазу екстрагували толуолом (5мл). Комбіновані органічні фази промили водою і розсоллом, потім висушили безводним сульфатом натрію і відфільтрували. Після випарювання розчинника залишилось коричневе масло, яке хроматогрували на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат, 9:1) для отримання 2-(4'-бензилокси-3'-метоксибіфеніл-3-іл)-6-трифторметил-піридин 1-оксиду як прозорого масла, 1,11г (70%).

b) До розчину 2-(4'-бензилокси-3'-метоксибіфеніл-3-іл)-6-трифторметил-піридин 1-оксиду (1,10г, 2,44ммоль) у дихлорметані (20мл), охолодженому у бані з льодяною водою, додали по краплям 30% розчину броміду водню у оцтовій кислоті (4мл, 20ммоль). Отриманому розчину дозволили перемішуватись при кімнатній температурі шість годин, потім вилили у льодяну воду (100мл). Фази розділили і водну фазу екстрагували дихлорметаном (10мл). Комбіновані органічні шари промили водою і розсоллом, потім висушили безводним сульфатом натрію і відфільтрували. Після випарювання розчинника залишилась коричневе масло, яке хроматогрували на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат, 4:1), щоб отримати 3-метокси-3'-(1-окси-6-трифторметил-піридин-2-іл)-біфеніл-4-ол як прозоре масло, 0,57г (65%).

c) До розчину 3-метокси-3'-(1-окси-6-трифторметил-піридин-2-іл)-біфеніл-4-олу (0,50г, 1,38ммоль) у оцтовій кислоті (10мл) при кімнатній

температурі додали по краплям 60% азотну кислоту (0,12мл, 1,52ммоль). Отриманій суміші дозволили перемішуватись тридцять хвилин, потім вилили у льодяну воду (100мл) і отриманий осад відфільтрували, промили водою і висушили. Після хроматографії на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат, 2:1), 5-метокси-3-нітро-3'-(1-окси-6-трифторметил-піридин-2-іл)-біфеніл-4-ол отримали як жовту тверду речовину, 0,34г (60%).

d) До перемішаного розчину 5-метокси-3-нітро-3'-(1-окси-6-трифторметил-піридин-2-іл)-біфеніл-4-олу (0,30г, 0,738ммоль) у 1,2-дихлоретані (10мл), охолодженому у бані з льодяною водою, додали одну порцію хлориду алюмінію (0,123г, 0,922ммоль), а потім по краплям піридин (0,233г, 2,95ммоль). Отриману червону суспензію перемішували при 80°C дві години, потім охолодили до кімнатної температури і вилили у холодну 2N водну соляну кислоту (100мл). Осад відфільтрували, промили водою і висушили для отримання 5-нітро-3'-(1-окси-6-трифторметил-піридин-2-іл)-біфеніл-3,4-діолу, 0,17г, (59%).

#### Приклад 51

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину карбонілу як центральний блок, (3,4-дигідрокси-5-нітро-феніл)-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-метанон отримали наступним способом:

a) До розчину 4-бензилокси-3-метоксибромбензолу (2,0г, 6,82ммоль) у тетрагідрофурані (50мл) при -78°C під аргоном додали по краплям 2N розчин бутиллітію у гексані (3,75мл, 7,5ммоль). Отриманій суміші дозволили перемішуватись одну годину, після чого розчин 1Ч-метокси-]Ч-метил-2-трифторметил-нікотинамід у (1,76г, 7,5ммоль) у тетрагідрофурані (20мл) додали по краплям. Суміші дозволили досягти кімнатної температури протягом двох годин, потім вилили у холодну 2N водну соляну кислоту (150мл). Суміш екстрагували діетилефіром, і комбіновані органічні шари промили водою і розсоллом, висушили безводним сульфатом натрію і відфільтрували. Після випарювання розчинника залишилась коричневе масло, яке хроматогрували на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат, 2: 1) для отримання (4-бензилокси-3-метокси-феніл)-(2-трифторметил-піридин-3-іл)-метанону, 1,72г (65%).

b) До перемішаного розчину (4-бензилокси-3-метокси-феніл)-(2-трифторметил-піридин-3-іл)-метанону (1,60г, 4,13ммоль) у дихлорметані (20мл), охолодженому у бані з льодяною водою, додали одну порцію комплексу пероксиду водню з сечовиною (0,85г, 9,08ммоль), а потім по краплям трифтороцтовий ангідрид (1,73г, 8,26ммоль). Отриманій суміші потім дозволили перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі, після чого нерозчинний матеріал відфільтрували і промили дихлорметаном (5мл). Комбінований фільтрат промили водою і розсоллом, потім висушили безводним сульфатом натрію і відфільтрували. Після випарювання розчинника залишилась оранжева тверда речовина, яку перекристалізували з етанолу для отримання (4-бензилокси-3-метокси-феніл)-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-метанону, 1,01г (60%).

с) До перемішаного розчину (4-бензилокси-3-метокси-феніл)-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-метанону (0,95г, 2,36ммоль) у дихлорметані, охолоджену у бані з льодяною водою, додали по краплям 30% розчин броміду водню у оцтовій кислоті (3,54мл, 17,7ммоль). Отриманому розчину дозволили перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі, потім вилили у льодяну воду (100мл). Фази розділили і водну фазу екстрагували дихлорметаном (10мл). Комбіновані органічні шари промили водою і розсолон, потім висушили безводним сульфатом натрію і відфільтрували. Після випарювання розчинника залишилось коричневе масло, яке хроматогували на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат, 1:1) для отримання (4-гідрокси-3-метокси-феніл)-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-метанону як безбарвну тверду речовину, 0,59г (80%).

д) До розчину (4-гідрокси-3-метокси-феніл)-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-метанону (0,50г, 1,59ммоль) у оцтовій кислоті (10мл) при кімнатній температурі додали по краплям 60% азотну кислоту (0,14мл, 1,75ммоль). Отриманій суміші дозволили перемішуватись тридцять хвилин, потім вилили у льодяну воду (100мл) і отриманий осад відфільтрували, промили водою і висушили. Перекристалізація з етанолу забезпечила (4-гідрокси-3-метокси-5-нітро-феніл)-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-метанон як жовту тверду речовину, 0,33г (58%).

е) До перемішаного розчину (4-гідрокси-3-метокси-5-нітро-феніл)-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-метанону (0,30г, 0,84ммоль) у 1,2-дихлоретані (10мл), охолоджену у бані з льодяною водою, додали одну порцію хлориду алюмінію (0,14г, 1,05ммоль), а потім по краплям піридин (0,26г, 3,35ммоль). Отриману червону суспензію перемішували при 80°C дві години, потім охолодили до кімнатної температури і вилили у холодну 2N водну соляну кислоту (100мл). Осад відфільтрували, промили водою і висушили для отримання (3,4-дигідрокси-5-нітро-феніл)-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-метанону, 0,19г, (66%).

#### Приклад 52

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину (Z)-1-ціаноетен-1,2-ділу як центральний блок, 3-(3,4-дигідрокси-5-нітро-феніл)-2-(1-окси-6-трифторметил-піридин-3-іл)-акрилонітрил отримали наступним способом:

а) Суспензію ваніліну (1,0г, 6,57ммоль), (1-окси-6-трифторметил-піридин-3-іл)-ацетонітрилу (1,33г, 6,57ммоль) і піперидину (0,71мл, 7,23ммоль) у абсолютному етанолі (10мл) перемішували при кипінні сорок вісім годин і потім дозволили охолонути до кімнатної температури. Отриманий осад відфільтрували, промили водою і висушили. Перекристалізація з ізопропанолу забезпечила 3-(4-гідрокси-3-метокси-феніл)-2-(1-окси-6-трифторметил-піридин-3-іл)-акрилонітрил як білі кристали, 0,95г (43%).

б) До розчину 3-(4-гідрокси-3-метокси-феніл)-2-(1-окси-6-трифторметил-піридин-3-іл)-акрилонітрилу (0,90г, 2,68ммоль) у оцтовій кислоті (20мл) додали по краплям 60% азотну кислоту

(0,23мл, 2,95ммоль). Отриманій суміші дозволили перемішуватись при кімнатній температурі тридцять хвилин, потім вилили у льодяну воду (100мл). Жовтий осад відфільтрували, промили водою і висушили. Перекристалізація з ізопропанолу забезпечила 3-(4-гідрокси-3-метокси-5-нітро-феніл)-2-(1-окси-6-трифторметил-піридин-3-іл)-акрилонітрил як жовту тверду речовину, 0,63г, (62%).

с) До перемішаного розчину 3-(4-гідрокси-3-метокси-5-нітро-феніл)-2-(1-окси-6-трифторметил-піридин-3-іл)-акрилонітрилу (0,55г, 1,44ммоль) у 1,2-дихлоретані (10мл), охолоджену у бані з льодяною водою, додали одну порцію хлориду алюмінію (0,24г, 1,80ммоль), а потім по краплям піридин (0,46г, 5,77ммоль). Отриману червону суспензію перемішували при 80°C дві години, потім охолодили до кімнатної температури і вилили у холодну 2N водну соляну кислоту (100мл). Осад відфільтрували, промили водою і висушили для отримання 3-(3,4-дигідрокси-5-нітро-феніл)-2-(1-окси-6-трифторметил-піридин-3-іл)-акрилонітрилу, 0,32г (60%).

#### Приклад 53

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину 1H-імідазол-1,5-ділу як центральний блок, 2-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1H-імідазол-1-іл)-5-(трифторметил)піридин 1-оксид отримали наступним способом:

а) До перемішаного розчину 2-аміно-5-(трифторметил)піридин 1-оксиду (0,445г, 2,5ммоль) у суміші етанолу (12,5мл) і оцтової кислоти (0,25мл) при кімнатній температурі додали 3,4-диметокси-5-нітробензальдегід (0,53г, 2,5ммоль). Реакцію нагрівали при температурі кипіння дві години, потім етанол випарили. Залишки масла розчинили у суміші метанолу (17мл) і 1,2-диметоксиетану (7,5мл), після чого додали одну порцію

1-(ізоціанометилсульфоніл)-4-метилбензолу (TOSMIC) (0,73г, 3,75ммоль) і карбонату калію (0,69г, 5ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі кипіння протягом 3 годин. Реакцію випарили насухо, і помістили у дихлорметан (50мл). Органічну фазу промили водою (50мл) і потім висушили безводним сульфатом магнію, відфільтрували і випарили, щоб лишилось коричневе масло. Колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір-етилацетат 9:1) отримали 2-(5-(3,4-диметокси-5-нітрофеніл)-1H-імідазол-1-іл)-5-(трифторметил)піридин 1-оксид, 0,56г (55%).

б) 2-(5-(3,4-Диметокси-5-нітрофеніл)-1H-імідазол-1-іл)-5-(трифторметил)піридин 1-оксид (0,41г, 1ммоль) нагрівали при 140°C у 48% водному броміді водню (6мл) протягом 2,5 годин. Темний гомогенний розчин охолодили до кімнатної температури і леткі компоненти видалили випарюванням, щоб залишити кристалічну тверду речовину, яку висушили P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> під вакуумом. Перетиранням у порошок отриманої твердої речовини з діетиловим ефіром отримали 2-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1H-імідазол-1-іл)-5-(трифторметил)піридин 1-оксид як жовту кристалічну тверду речовину, 0,27г (71%).

#### Приклад 54

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину ізоксазо-3,5-діїлу як центральний блок, 3-(3-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)ізоксазол-5-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид отримали наступним способом:

а) До перемішаної суспензії (E)-3-(3-(3,4-диметокси-5-нітрофеніл)акрилоїл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксиду (1,19г, 3ммоль) у етанолі (15мл) додали 50% водного розчину гідроксиламіну (0,74мл, 4,5ммоль) і суміш нагрівали до 80°C. Після перемішування протягом 1 години, дрібний осад почав відділятися від реакційної суміші. Після охолодження до кімнатної температури жовтий осад відфільтрували, промили етанолом і висушили під вакуумом для отримання 3-(3-(3,4-диметокси-5-нітрофеніл)-5-гідрокси-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксиду, 0,94г (73%).

б) 3-(3-(3,4-диметокси-5-нітрофеніл)-5-гідрокси-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид (2,14г, 5ммоль) нагрівали у 20мл етилацетату до 70°C. До отриманої зависі додали по краплям трифтороцтову кислоту (0,74г, 6,5ммоль). Через 10 хвилин реакцію випарили насухо і залишок перекристалізували з ізопропанолу для отримання 3-(3-(3,4-диметокси-5-нітрофеніл)ізоксазол-5-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксиду, 1,27г (62%).

с) 3-(3-(3,4-диметокси-5-нітрофеніл)ізоксазол-5-іл)-2-(трифторметил) піридин 1-оксид (0,81г, 2ммоль) помістили у дихлорметан (15мл) і жовтувату суспензію охолодили до -78°C під аргоном, після чого додали по краплям трибромід бору (4,5г, 18ммоль). Червонуватій реакційній суміші дозволили нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин, потім обережно вилили у льодяну воду (100мл) і дозволили перемішуватись протягом 1 години. Жовтий осад відфільтрували, промили водою і висушили P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> під вакуумом. Перетирання у порошок з киплячим етанолом дало 3-(3-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)ізоксазол-5-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид як жовту тверду речовину, 0,49г (64%).

#### Приклад 55

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину фуран-2,4-діїлу як центральний блок, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-3-(етоксикарбоніл)фуран-2-іл)-2-(трифторметил)піридин-1-оксид отримали наступним способом:

а) До перемішаного розчину 3-(3-етокси-3-оксопропаноїл)-2-(трифторметил)піридин-1-оксиду (1,39г, 5ммоль) у піридині (25мл) додали 2-бром-1-(3,4-диметокси-5-нітрофеніл)етанон (1,67г, 5,5ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 70°C і перемішували протягом 5 годин, потім охолодили до кімнатної температури і вилили у 6N водну HCl (100мл). Осад відфільтрували, промили водою і висушили P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> під вакуумом. Тверду речовину перекристалізували з дихлорметану/ізопропанолу, щоб отримати неочищений 3-(4-(3,4-диметокси-5-нітрофеніл)-3-(етоксикарбоніл)фуран-2-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид, 1,05г (43%).

б) 3-(4-(3,4-Диметокси-5-нітрофеніл)-3-(етоксикарбоніл)фуран-2-іл)-2-(трифторметил)піридин-1-оксид (482 мг, 1ммоль) помістили у дихлорметан (8мл). Жовтувату суспензію охолодили до -78°C під аргоном і додали по краплям трибромід бору (0,85мл, 9ммоль). Червонуватій реакційній суміші дозволили нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин і потім обережно вилили у льодяну воду (100мл) і перемішували 1 годину. Жовтий осад відфільтрували, промили водою і висушили P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> під вакуумом. Перекристалізація твердої речовини з етанолу дала 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-3-(етоксикарбоніл)фуран-2-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид як жовту тверду речовину, 0,31г (68%).

#### Приклад 56

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину оксазол-2,4-діїлу як центральний блок, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)оксазол-2-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид отримали наступним способом:

а) До розчину 2-(3,4-диметокси-5-нітрофеніл)-2-охоетилацетату (4,24г, 15ммоль) у ксилолі (30мл) додали 3-карбамоїл-2-(трифторметил)піридин 1-оксид (3,40г, 16,5ммоль) і ефірат фтористого бору (0,18мл, 15ммоль). Отриманий жовтий розчин нагрівали до кипіння протягом 18 годин і потім охолодили до кімнатної температури. Після випарювання розчинника, залишок розділили між етилацетатом і насиченим водним бікарбонатом натрію. Органічну фазу відділили, промили розсолем і висушили безводним сульфатом магнію, відфільтрували і випарили. Чистий 3-(4-(3,4-диметокси-5-нітрофеніл)оксазол-2-іл)-2-(трифторметил) піридин 1-оксид отримали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат 2:1) як блідо-жовту тверду речовину, 2,58г (42%).

б) 3-(4-(3,4-Диметокси-5-нітрофеніл)оксазол-2-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид (1,23г, 3ммоль) помістили у дихлорметан (25мл). Жовтувату суспензію охолодили до -78°C під аргоном і по краплям додали трибромід бору (2,55мл, 27ммоль). Червоній реакційній суміші дозволили нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Потім обережно вилили у льодяну воду (100мл) і перемішували 1 годину. Отриманий жовтий осад відфільтрували, промили водою і висушили P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> під вакуумом. Тверду речовину перекристалізували з етанолу для отримання 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)оксазол-2-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксиду як жовтої твердої речовини, 0,65г, (57%).

#### Приклад 57

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину 1,2,4-триазин-3,5-діїлу як центральний блок, 3-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,4-триазин-3-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид отримали наступним способом:

а) До перемішаного розчину (Z)-3-карбамогідразаноїл-2-(трифторметил) піридин 1-оксиду (1,10г, 5ммоль) у етанолі (30мл) додали 2-(3,4-диметокси-5-нітрофеніл)-2-оксоацетальдегід (1,19г, 5ммоль). Реакційну суміш нагрівали до ки-

піння протягом 5 годин і потім охолодили до кімнатної температури і розчинник видалили випарюванням. Залишок розчинили у дихлорметані (30мл) і органічну фазу промили водою і висушили безводним сульфатом магнію, відфільтрували і випарили. Неочищений продукт перекристалізували з ізопропанолу для отримання 3-(5-(3,4-диметокси-5-нітрофеніл)-1,2,4-триазин-3-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксиду, 1,69г (80%).

б) 3-(5-(3,4-диметокси-5-нітрофеніл)-1,2,4-триазин-3-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид (1,27г, 3ммоль) помістили у дихлорметан (25мл). Жовтуватий розчин охолодили до -78°C під аргонном і додали по краплям трибромід бору (2,55мл, 27ммоль). Червоній реакційній суміші дозволили нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Потім обережно вилили у льодяну воду (100мл) і перемішували протягом 1 години. Жовтий осад відфільтрували, промили водою і висушили P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> під вакуумом. Тверду речовину перекристалізували з дихлорметану-етанолу для отримання 3-(5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,2,4-триазин-3-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксиду як жовтої твердої речовини, 0,84г (71%).

#### Приклад 58

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину 1,3,5-триазин-2,4-діїлу як центральний блок, 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид отримали наступним способом:

а) До розчину (E)-N-((диметиламіно)метил)-3,4-диметокси-5-нітробензаміду (1,12г, 4ммоль) у етанолі (30мл) додали 3-карбамідоіл-2-(трифторметил)піридин 1-оксид (0,82г, 4ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кипіння протягом 5 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури і розчинник видалили випарюванням. Залишок потім розчинили у суміші дихлорметану/ізопропанолу (50мл, 70:30) і органічну фазу промили водою, висушили безводним сульфатом магнію, відфільтрували і випарили. Неочищений продукт перекристалізували з етанолом для отримання 3-(4-(3,4-диметокси-5-нітрофеніл)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксиду, 1,27г (75%).

б) Порцію 3-(4-(3,4-диметокси-5-нітрофеніл)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-(трифторметил) піридин 1-оксиду (1,269г, 3ммоль) помістили у дихлорметан (25мл). Жовтуватий розчин охолодили до -78°C під аргонном і додали по краплям трибромід бору (2,55мл, 27ммоль). Червоній реакційній суміші дозволили нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин і потім обережно вилили у льодяну воду (100мл) і перемішували протягом 1 години. Жовтий осад відфільтрували, промили водою і висушили P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> під вакуумом. Перекристалізація з суміші дихлорметану-етанолу дала 3-(4-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-(трифторметил)піридин 1-оксид як жовту тверду речовину, 1,07г (90%).

#### Приклад 59

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину пірол-2,5-діїлу як центральний блок, етиловий ефір 5-(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)-1-

метил-2-(2-трифторметил-1-оксипіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-карбоксильної кислоти отримали наступним способом:

а) До перемішаного розчину метиламіну (0,63мл, 33% розчин EtOH, 5ммоль) у суміші етанолу (25мл) і оцтової кислоти (0,5мл) при кімнатній температурі додали етиловий ефір 3-оксо-3-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-пропіонової кислоти (1,39г, 5ммоль). Реакційну суміш кип'ятили дві години, після чого розчинник видалили випарюванням під вакуумом. До розчину неочищеного продукту у диметилформаміді (25мл) додали одну порцію карбонату калію (2,07г, 15ммоль), а потім 1-(3,4-біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-2-бром-етанон (2,51г, 5,50ммоль) і потім суміш перемішували при 100°C. Оскільки жоден початковий матеріал не визначався ТШХ (тонкошаровою хроматографією), реакційній суміші дозволили охолонути до кімнатної температури і вилили у льодяну 1N водну соляну кислоту (100мл). Отриманий осад відфільтрували, промили водою і висушили. Залишок хроматогрували на силікагелі. Гомогенні фракції об'єднали і випарили, щоб отримати етиловий ефір 5-(3,4-біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-1-метил-2-(2-трифторметил-1-окси-піридин-3-іл)-1Н-пірол-3-карбоксильної кислоти, 2,41г (79%).

б) Розчин етилового ефіру 5-(3,4-біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-1-метил-2-(2-трифторметил-1-окси-піридин-3-іл)-1Н-пірол-3-карбоксильної кислоти (0,2г, 0,30ммоль) у дихлорметані (10мл) охолодили до -78°C з перемішуванням і обробили під аргонном трибромідом бору (0,30г, 1,21ммоль). Отриманий темно-пурпурний суспензії потім дозволили перемішуватись при кімнатній температурі одну годину перед охолодженням знову до -78°C. Суміш у реакції погасили обережним додаванням метанолу. Після перемішування при кімнатній температурі тридцять хвилин, леткі речовини випарили і залишок перемішували з 2N соляною кислотою (5мл) тридцять хвилин. Отриману тверду речовину відфільтрували, промили водою (25мл) і потім холодним ізопропанолом (5мл), щоб отримати етиловий ефір 5-(3,4-дигідрокси-5-нітро-феніл)-1-метил-2-(1-окси-2-трифторметил-піридин-3-іл)-1Н-пірол-3-карбоксильної кислоти як жовту тверду речовину, 0,13г (93%).

#### Приклад 60

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину 2Н-тетразол-2,5-діїлу як центральний блок, 5-[2-(5-трифторметил-1-окси-піридин-2-іл)-2Н-тетразол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діол отримали наступним способом:

а) Суміш 3,4-біс-бензилокси-5-нітробензонітрилу (0,54г, 1,50ммоль), азиду натрію (0,15г, 2,25ммоль) і амоній хлориду (0,12г, 2,25ммоль) у диметилформаміді (3мл) перемішували при 85°C протягом 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш вилили у воду (30мл) і підкислили розбавленою соляною кислотою, отриманий осад зібрали, промили водою і висушили, щоб отримати 5-(3,4-біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-2Н-тетразол, 0,53г (87%).

б) 2-Хлор-5-трифторметил-1-окси-піридин (0,20г, 1,00ммоль) додали до перемішаної суспензії 5-(3,4-біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-2Н-тетразолу (0,4г, 1,00ммоль) і карбонату калію (0,14г, 1ммоль) у ацетонітрилі (10мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до закінчення, потім розбавили дихлорметаном і промили водою. Органічну фазу відділили, висушили безводним сульфатом магнію, відфільтрували і випарили насухо, щоб залишити неочищений залишок, який перекристалізували з суміші дихлорметану/ізопропанолу, щоб отримати 2-[5-(3,4-біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-тетразол-2-іл]-5-трифторметил-1-окси-піридин, 0,40г (71%).

с) Розчин 2-[5-(3,4-біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-тетразол-2-іл]-5-трифторметил-1-окси-піридину (0,282г, 0,5ммоль) у дихлорметані (15мл) охолодили до -78°C з перемішуванням під аргоном і обробили краплями триброміду бору (1,00г, 4,00ммоль). Отриманий темно-пурпурний суспензії потім дозволили перемішуватись при кімнатній температурі одну годину перед охолодженням знову до -78°C. Суміш у реакції погасили обережним додаванням метанолу. Після перемішування при кімнатній температурі протягом тридцяти хвилин, леткі речовини випарили і залишок перемішували з 2N соляною кислотою (5мл) тридцять хвилин. Отриману тверду речовину відфільтрували, промили водою (25мл) і потім холодним ізопропанолом (5мл) для отримання 5-[2-(5-трифторметил-1-окси-піридин-2-іл)-2Н-тетразол-5-іл]-3-нітробензол-1,2-діолу як жовтої твердої речовини, 0,17г, (90%).

#### Приклад 61

Як приклад сполуки загальної формули (I), що мають частину 1,3-тіазол-2,4-діолу як центральний блок, 5-[2-[2-(трифторметил)-1-окси-піридин-3-іл]-[1,3]-тіазол-4-іл]-3-нітробензол-1,2-діол отримали наступним способом:

а) Суміш 2-(трифторметил)-1-окси-піридин-3-карботіоаміду (0,24г, 1,10ммоль) і 1-[3,4-біс(бензилокси)-5-нітрофеніл]-2-брометанону (0,50г, 1,10ммоль) кип'ятили протягом ночі у абсолютному етанолі (5мл). Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш вилили у воду (50мл). Отриманий осад відфільтрували, промили водою (25мл) і висушили. Перекристалізацією з дихлорметану/ізопропанолу отримали 3-[4-(3,4-біс-бензилокси-5-нітро-феніл) -[1,3]-тіазол-2-іл]-2-трифторметил-1-окси-піридин, 0,55г (87%).

б) Розчин 3-[4-(3,4-біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-[1,3]-тіазол-2-іл]-2-трифторметил-1-окси-піридину (0,15г, 0,26ммоль) у дихлорметані (10мл) охолодили до -78°C і обробили під аргоном трибромідом бору (0,26г, 1,03ммоль). Отриманий темно-перпурний суспензії потім дозволили перемішуватись при кімнатній температурі одну годину перед охолодженням знову до -78°C. Суміш у реакції погасили обережним додаванням метанолу. Після перемішування при кімнатній температурі протягом тридцяти хвилин, леткі речовини випарили і залишок перемішували з 2N соляною кислотою (5мл) тридцять хвилин. Отриману тверду речовину відфільтрували, промили водою (25мл) і потім холодним ізопропанолом (5мл) для отримання

мання 5-[2-[2-(трифторметил)-1-окси-піридин-3-іл]-[1,3]-тіазол-4-іл]-3-нітробензол-1,2-діолу як жовтої твердої речовини, 0,09г (87%).

#### Приклад 62

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину 1,2,4-тіазол-3,5-діолу як центральний блок, 5-[4-метил-5-(2-трифторметил-1-окси-піридин-3-іл)-4Н-[1,2,4]тіазол-3-іл]-3-нітробензол-1,2-діол отримали наступним способом:

а) До перемішаного розчину 3,4-диметокси-5-нітро-бензоїл хлориду (0,50г, 2,04ммоль) у дихлорметані (10мл) при 0°C, додали по краплям метиламін (1,02мл, 2,04ммоль, 2М у THF (тетрагідрофуран)). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до зникнення початкового матеріалу, потім розбавили дихлорметаном і промили водою. Органічну фазу висушили безводним сульфатом магнію, відфільтрували і випарили насухо, щоб залишити неочищений залишок, який перекристалізували з суміші дихлорметану/ізопропанолу для отримання 3,4-диметокси-N-метил-5-нітробензаміду, 0,44г (89%).

б) До перемішаної суспензії 3,4-диметокси-N-метил-5-нітро-бензаміду (0,40г, 1,66ммоль) у толуолі (10мл) частинами додали пентахлорид фосфору (0,38г, 1,83ммоль). По закінченню додавання, реакційну суміш нагрівали до кипіння до повного зникнення початкового матеріалу. Випарювання насухо призводило до утворення твердої речовини, яку промили діетиловим ефіром, утворюючи 3,4-диметокси-N-метил-5-нітробензімідоїлхлорид, 0,37г (85%).

с) Суміш 2-трифторметил-1-окси-3-піридинкарбонітрилу (0,47г, 2,50ммоль), азиду натрію (0,24г, 3,75ммоль) і амоній хлориду (0,20г, 3,75ммоль) у диметилформаміді (2,5мл) перемішували при 85°C протягом 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш вилили у воду (20мл) і підкислили розбавленою соляною кислотою, отриманий осад зібрали, промили водою і висушили для отримання 3-(2Н-тетразол-5-іл)-2-трифторметил-1-окси-піридину, 0,52г (90%).

д) 3,4-Диметокси-N-метил-5-нітро-бензімідоїл хлорид (0,26г, 1,08ммоль) додали до перемішаного розчину 3-(2Н-тетразол-5-іл)-2-трифторметил-1-окси-піридину (0,23г, 1ммоль) у сухому піридині (3мл), попередньо нагрітому до 50°C. Отриману суміш обережно нагріли до 75-90°C і підтримували дану температуру, доки зупинили утворення нітрогену. Потім суміш вилили у воду (30мл) і екстрагували дихлорметаном (25мл). органічну фазу відділили, висушили безводним сульфатом магнію, відфільтрували і випарили насухо. Отриманий залишок очистили хроматографією для отримання 3-[5-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]тіазол-3-іл]-2-трифторметил-1-окси-піридину, 0,25г (59%).

е) До перемішаної суспензії 3-[5-(3,4-диметокси-5-нітро-феніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]тіазол-3-іл]-2-трифторметил-1-окси-піридину (0,20г, 0,47ммоль) у дихлорметані (20мл) при -78°C під аргоном додали по краплям трибромід бору (0,47г, 1,88ммоль). Отриманий пурпурний суспензії потім дозволили перемішуватись при



кімнатній температурі протягом семи годин перед охолодженням у бані з льодяною водою. Суміш у реакції обережно погасили додаванням метанолу. Після перемішування при кімнатній температурі протягом тридцяти хвилин, леткі речовини випарили і залишок перемішували з 2N соляною кислотою (5мл) тридцять хвилин. Отриману тверду речовину відфільтрували, промили водою (25мл) і потім охолодили ізопропанолом (5мл) для отримання, після сушіння, 5-[4-метил-5-(2-трифторметил-1-окси-піридин-3-іл)-4Н-[1,2,4]тріазол-3-іл]-3-нітро-бензол-1,2-діолу отримали як оранжевої твердої речовини, 0,16г (86%).

#### Приклад 63

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину 1,2,3-тіадіазол-4,5-діїлу як центральний блок, 5-[5-(2-трифторметил-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,3]тіадіазол-4-іл]-3-нітробензол-1,2-діол отримали наступним способом:

а) Суміш 1-(3,4-біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-2-(2-трифторметил-1-окси-піридин-3-іл)-етанону (0,50г, 0,93ммоль), етилкарбазату (0,11г, 1,06ммоль) і р-толуолсульфонові кислоти (4 мг) у толуолі (10мл) кип'ятили, доки не зупинили азеотропну дистильяцію води. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, розчинники випарили насухо, і неочищену тверду речовину перетерли у порошок з діетиловим ефіром (15мл), відфільтрували і висушили, отримуючи етиловий ефір N'-[1-(3,4-біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-2-(2-трифторметил-1-окси-піридин-3-іл)-етиліден]-гідразинкарбоксильної кислоти, 0,49г (84%).

б) Суміш етилового ефіру K'-[1-(3,4-біс-бензилокси-5-штро-феніл)-2-(2-трифторметил-1-окси-піридин-3-іл)-етиліден]-гідразинкарбоксильної кислоти (0,40г, 0,64ммоль) у тіонілхлориді (2мл) кип'ятили до тих пір, доки початковий матеріал не визначався ТШХ. Надлишок розчинника видалили і залишок очистили хроматографією на силікагелі, застосовуючи суміш дихлорметану/етанолу як елюент. Гомогенні фракції об'єднали і випарили для отримання 3-[4-(3,4-біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-[1,2,3]тіадіазол-5-іл]-2-трифторметил-1-окси-піридину, 0,19г (51%).

с) Розчин 3-[4-(3,4-біс-бензилокси-5-нітро-феніл)-[1,2,3]тіадіазол-5-іл]-2-трифторметил-1-окси-піридину (0,15г, 0,26ммоль) у дихлорметані (10мл) охолодили до -78°C з перемішуванням і обробили під аргоном трибромідом бору (0,26г, 1,03ммоль). Отриманий темно-пурпурний суспензії потім дозволили перемішуватись при кімнатній температурі одну годину перед охолодженням знову до -40°C. Суміш у реакції погасили обережним додаванням метанолу. Після перемішування при кімнатній температурі протягом тридцяти хвилин леткі речовини випарили і залишок перемішували з 2N соляною кислотою (5мл) тридцять хвилин. Отриману тверду речовину відфільтрували, промили водою (25мл) і потім холодним ізопропанолом (5мл) для отримання 5-[5-(2-трифторметил-1-окси-піридин-3-іл)-[1,2,3]тіадіазол-4-іл]-3-нітробензол-1,2-діолу як жовтої твердої речовини, 0,09г (89%).

#### Приклад 64

Як приклад сполуки загальної формули (I), що має частину 1,2,4-оксадіазол-3,5-діїлу як центральний блок, 5-[5-[2-(трифторметил)-1-оксипіридин-3-іл]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-3-нітробензол-1,2-діол отримали наступним способом:

а) До перемішаного розчину 2-трифторметилнікотинової кислоти (0,38г, 2ммоль) у диметилформаміді (10мл) при кімнатній температурі додали одну порцію 1,1-карбонілдімідазолу (0,34г, 2,10ммоль). Отриманій жовтій суміші дозволили перемішуватись дев'яносто хвилин, після чого додали одну порцію 3,4-біс(бензилокси)-N'-гідрокси-5-нітробензамідину (0,79г, 2ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі дві години і потім вилили у воду (100мл). отриманий осад відфільтрували, промили водою і висушили. Після перекристалізації з дихлорметану/ізопропанолу отримали 3,4-біс(бензилокси)-5-нітро-N'-(2-(трифторметил)нікотиноїлокси)бензімідамід як світло-жовту тверду речовину, 0,88г (78%).

б) До перемішаного розчину твердої речовини, отриманої вище (0,26г, 0,46ммоль) у тетрагідрофурані (15мл) при кімнатній температурі під аргоном додали 1N розчин тетрабутиламоній фториду у тетрагідрофурані (0,7мл, 0,7ммоль). Отриманому прозорому жовтому розчину дозволили перемішуватись при кімнатній температурі чотири години. Додатковий тетрабутиламоній фторид (0,7ммоль) додали і реакційній суміші дозволили перемішуватись п'ятнадцять годин при кімнатній температурі і потім десять годин при 55°C. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш вилили у воду (150мл). Отриманий осад відфільтрували, промили водою і висушили. Неочищений продукт хроматогрували на силікагелі, застосовуючи дихлорметан як елюент. Гомогенні фракції об'єднали і випарили для отримання 3-[3-[3,4-біс(бензилокси)-5-нітрофеніл]-[1,2,4]-оксадіазол-5-іл]-2-(трифторметил)піридину як білувату тверду речовину, 0,21г (82%).

с) До перемішаного розчину 3-[3-[3,4-біс(бензилокси)-5-нітрофеніл]-[1,2,4]-оксадіазол-5-іл]-2-(трифторметил)піридину (0,33г, 0,60ммоль) у дихлорметані (6мл) при 0°C додали комплекс пероксиду водню з сечовиною (0,28г, 3ммоль) і трифтороцтовий ангідрид (0,43мл, 3,00ммоль). Після реакції суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 годин, тверді залишки відфільтрували. Потім органічну фазу послідовно обробили водним розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0,6г, 3,45ммоль, розчиненим у 20мл води), 0,4N соляною кислотою (20мл), насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (20мл), водою (20мл) і розсоллом (20мл). Органічну фазу висушили безводним сульфатом магнію, відфільтрували і випарили насухо. Осад хроматогрували на силікагелі, застосовуючи дихлорметан/етанол як елюент. Гомогенні фракції об'єднали і випарили, і залишок перекристалізували з дихлорметану/ізопропанолу для отримання 3-[3-[3,4-біс(бензилокси)-5-нітрофеніл]-[1,2,4]-оксадіазол-5-іл]-2-(трифторметил)-1-окси-піридину як жовтої твердої речовини, 0,23г (68%).

д) Розчин 3-[3-[3,4-біс(бензилокси)-5-нітрофеніл]-[1,2,4]-оксадіазол-5-іл]-2-

(трифторметил)-1-окси-піридину (0,10г, 0,18ммоль) у дихлорметані (5мл) охолодили до -78°C з перемішуванням під аргоном і обробили краплями триброміду бору (0,18г, 0,74ммоль). Отриманій темно-пурпурній суспензії потім дозволили перемішуватись при кімнатній температурі одну годину перед охолодженням знову до -78°C. Суміш у реакції погасили обережним додаванням метанолу. Після перемішування при кімнатній те-

мпературі протягом тридцяти хвилин, леткі речовини випарили і залишок перемішували з 2N соляною кислотою (5мл) тридцять хвилин. Отриману тверду речовину відфільтрували, промили водою (25мл) і потім холодним ізопропанолом (5мл) для отримання 5-[5-[2-(трифторметил)-1-оксипіридин-3-іл]-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл]-3-нітробензол-1,2-діолу як жовтої твердої речовини, 0,06г (88%).