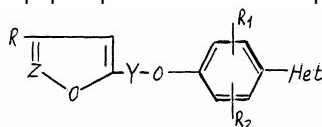


Настоящее изобретение относится к новым 1,2,4-оксадиазолилфеноксиалкилизоксазолам, к способу их получения, к содержащим их композициям и способам их применения в качестве противовирусных агентов.

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

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



где

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

Z является N или HC;

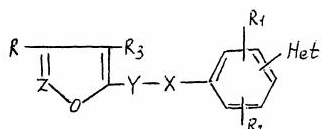
R является водородом или низшим алкилом, содержащим от 1 до 5 атомов углерода, при условии, что если Z является N, R является низшим алкилом;

R₁ и R₂ являются водородом, галоидом, низшим алкилом, низшим алкокси, нитро, низшим алкоксикарбонилем или трифторметилом;

a Het выбирают из специфических гетероциклических групп.

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

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



где

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

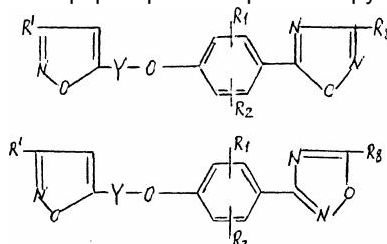
X является U, S, SO или SO₂;

Z является N, или R₈C, где R₈ является водородом или низшим алканойлом;

R₁ и R₂ выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, низшего алкенила, галоида, нитро, низшей алкокси, низшей алкилтио, дифторметила, трифторметила, amino, низшей алканойламино, ди-низшей алкаламино, гидрокси, низшего алкеноила, низшего алканойла, гидроксиметила, и карбокси;

R и R₃ каждый являются водородом или алкилом, содержащим от 1 до 5 атомов углерода, необязательно замещенным одним из членов группы, состоящей из гидрокси, низшей алканойлокси, низшей алкокси, галоида или N=Z', где N=Z' является amino, низшей алканойламино, низшей алкаламино, ди-низшей алкаламино, 1-пирролидинила, 1-пиперидинила, или 4-морфолинила; при условии, что если Z является N, R не является водородом; Het выбирают из определенных гетероциклических групп, включающих незамещенный 1,3,4-оксадиазол-2-ил.

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



где

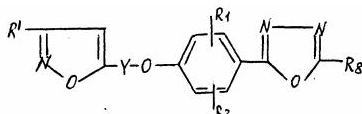
Y является алкиленовым мостиком, содержащим от 1 до 9 атомов углерода,

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

R₁ и R₂ представляют водород, галоид, низший алкил, низший алкокси, нитро, низший-алкоксикарбонил или трифторметил;

a R₈ является водородом или низшим алкилом, содержащим от 1 до 5 атомов углерода.

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



где

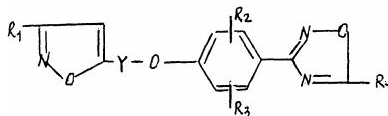
Y является алкиленовым мостиком, содержащим от 5 до 9 атомов углерода;

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

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

а R_3 является водородом или низшим алкилом, содержащим от 1 до 5 атомов углерода.

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



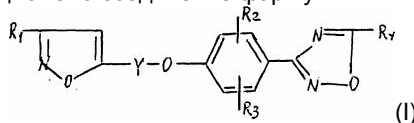
где Y является алкиленом, содержащим от 5 до 9 атомов углерода;

R_1 представляет низший алкил, низший-алкокси-(C_{1-3} алкил), низшие алкоксикарбонил, циклопропил или трифторметил;

R_2 и R_3 независимо представляют водород, низший алкил, галоид, низший-алкокси, нитро, трифторметил или гидроксид;

а R_4 представляет водород или низший алкил; где низший алкил и низшие алкокси каждый содержат от 1 до 5 атомов углерода; при условии, что если R_1 является низшим алкилом, по крайней мере, один из R_2 и R_3 представляет гидроксид.

В настоящем изобретении предложено соединение формулы:

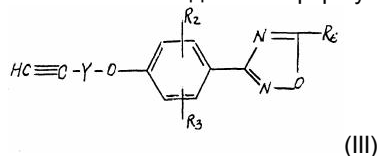


где R_1 представляет алкил, алкокси, гидроксид, циклоалкил, гидроксидалкил, алкоксидалкил или гидроксидалкокси;

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

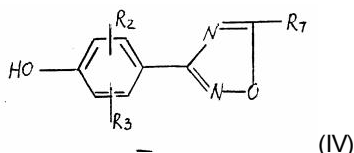
R_2 и R_3 независимо представляют водород, алкил, алкокси, галоид, трифторметил или нитро; а R_4 является алкокси, гидроксид, галоидметилом, дигалоидметилом, тригалоидметилом, циклоалкилом, алкоксикарбонилем, гидроксидалкилом, алкоксидалкилом, алканкарбонилалкоксидалкилом, циано, 2,2,2-трифторэтилом, (4-метилфенил)сульфо-нилоксиметилом, $N=Q$ или $CON=Q$, где $N=Q$ является амина, алкиламином; или их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

В настоящем изобретении предложено также соединение формулы:



где Y, R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_6 представляет алкокси, фторметил, дифторметил, тригалоидметил, циклоалкил, или алкоксидалкил.

В настоящем изобретении предложено также соединение формулы:



где R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_7 представляет алкокси, фторметил, дифторметил, трифторметил, циклоалкил, алкоксидалкил, или циано.

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

В настоящем изобретении предложены также композиции для борьбы с пикорнавирусом, которые содержат также эффективное против вируса количество соединения формулы I в смеси с подходящим носителем или разбавителем и способы борьбы с пикорнавирусом, которые включают борьбу с инфекцией пикорнавируса у млекопитающих.

Соединения формулы I пригодны в качестве агентов против пикорнавируса.

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

Предпочтительными соединениями формулы I являются соединения, в которых

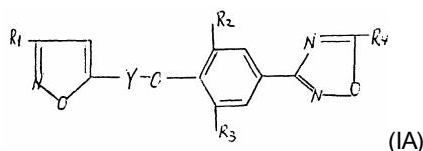
R_1 является C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси, гидроксид, циклопропилом, гидроксид- C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкилом или гидроксид- C_{1-3} алкокси;

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

R_2 и R_3 независимо являются водородом, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси или галоидом; а

R_4 является C_{1-3} алкокси, гидроксид, галоидметилом, дигалоидметилом, тригалоидметилом, циклопропилом C_{1-3} алкоксикарбонилем, гидроксид- C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкилом, (C_{1-3} алкил)карбонилалкокси- C_{1-3} алкилом, циано, 2,2,2-трифтор-этилом, 4-(метилфенил)-сульфонилалкоксиметилом, $N=Q$ или $CON=Q$, где $N=Q$ является амина, C_{1-3} алкиламином или ди-(C_{1-3} алкил)амином.

Более предпочтительными соединениями формулы I являются соединения формулы

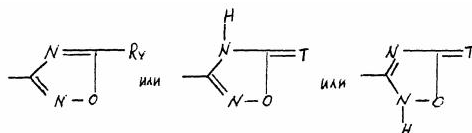


(IA)

где R_1 , Y , R_2 , R_3 и R_4 имеют указанные ранее для формулы I значения и особенно те, в которых R_1 , Y , R_2 , R_3 и R_4 имеют значения, указанные в предыдущем пункте для предпочтительных соединений формулы I.

Особенно предпочтительными являются соединения формулы I или IA, в которых R_4 представляет C_1 -залкокси, трифторметил, дигалоидметил, тригалоидметил, циклоалкил или C_1 -залкокси- C_1 -залкил, особенно, трифторметил.

Следует учитывать, что соединения настоящего изобретения, в которых 1,2,4-оксо-дiazольное кольцо замещено гидроксидом, амино или алкиламином, могут существовать в любой из трех таутомерных форм:



где R_4 представляет гидроксид, амино или алкиламино, а T представляет U , NH или N -алкил, и такие таутомеры входят в объем настоящего изобретения.

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

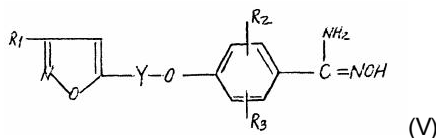
алкил и алкокси относятся к алифатическим радикалам, включая разветвленные радикалы, содержащие от одного до пяти атомов углерода. Таким образом, алкильный фрагмент таких радикалов включает, например, метил, этил, пропил, изопропил, n -бутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил; алкан относится к одновалентным алифатическим радикалам, включая разветвленные радикалы, содержащие от одного до четырех атомов углерода. Так, алкановый фрагмент такого радикала включает, например, метил, этил, пропил, изопропил, n -бутил и втор-бутил;

циклоалкил относится к алициклическим радикалам, содержащим от трех до шести атомов, что иллюстрируется циклопропилом, галоид относится к бром, хлор, йод или фтор.

В том смысле, как здесь использовано, гидроксильные, алкоксильные, гидроксид и алкоксигруппы могут находиться в любом доступном положении алкила. Так, гидроксильный алкил и алкоксильный алкил включают, например, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 2-гидроксиизопропил, 2,3,4 и 5-гидрокси-пентил и т. п., и их соответствующие простые алкилэферы.

В том смысле, как здесь использовано, в гидроксильных, гидроксильная группа может находиться в любом доступном положении алкокси, отличным от положения $C-1$. Так, гидроксильные алкокси включают, например, 2-гидроксиэтоксид, 2-гидроксипропоксид, 2-гидроксиизопропоксид, 2- и 5-гидрокси-пентоксид и т. п.

Соединения формулы I, в которых R_1 является алкилом, алкокси, циклоалкилом или алкоксильным алкилом, Y , R_2 и R_3 , имеют указанные ранее значения, а R_4 является гидроксид, галоидметил, дигалоидметил, тригалоидметил, циклоалкил, алкоксикарбонил, алкоксильный алкил, алканкарбонил-алкоксильный алкил или 2,2,2-трифторэтил, можно получить способом, который включает осуществление взаимодействия амидоксима (N -гидроксикарбоксидамида) формулы



(V)

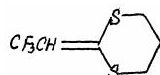
с галоидангидридом, R_4COX , алкилгалоидформатом, $ROCOX$ в том случае, если R_4 в формуле I является гидроксид, где R является метилом или этилом, или галоидангидридом, $(R_4CO)_2O$, где R_1 , Y , R_2 , R_3 и R_4 имеют указанные ранее значения в этом пункте, а X является бромом, хлором, фтором или йодом, в безводных условиях до получения соответствующего соединения формулы I. Этот способ включает следующие методики. В одном способе амидоксид Y подвергают взаимодействию с галоидангидридом или ангидридом кислоты в присутствии органического или неорганического основания, например, пиридина, триэтиламина или карбоната калия, в инертном растворителе, например, ацетоне, метилхлориде, хлороформе, толуоле или тетрагидрофуране, или в основании, которое также действует как растворитель, например, пиридине, при повышенной температуре (около $40-130^\circ C$), или при пониженной температуре (около $0-15^\circ C$). В последнем случае промежуточное O -ацильное производное $[C(NH_2)=NOC(=O)-(R_4 \text{ или } OR)]$ выделяют и нагревают при температуре в интервале от около $100-130^\circ C$ в течение промежутка времени достаточного для циклизации до оксадiazола формулы I, что обычно происходит за промежуток времени от около 5 минут до 4 часов. В другом способе амидоксид Y подвергают взаимодействию с галоидангидридом или ангидридом кислоты в кислоте, которая соответствует галоидангидриду или ангидриду кислоты при повышенной температуре (около $70-100^\circ C$).

Соединения формулы I, в которых R_1 представляет алкил, алкокси, циклоалкил или алкоксильный алкил, Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 представляет дигалоидметил, тригалоидметил, циклоалкил, алкоксильный алкил, алканкарбонил-алкоксильный алкил или 2,2,2-трифторэтил, можно получить способом, который включает осуществление взаимодействия амидоксид Y с продуктом, полученным при взаимодействии

карбоновой кислоты, R_4CO_4H , где R_1 , Y , R_2 и R_4 имеют указанные ранее в этом пункте значения, с сочетающим агентом N,N' -карбонилдиимидазолом, полученным как указано в примерах, в инертном растворителе, например, ацетоне, тетрагидрофуране, хлороформе, метилхлориде или толуоле, при повышенной температуре (около 40-80°C) до получения соответствующего соединения формулы I.

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

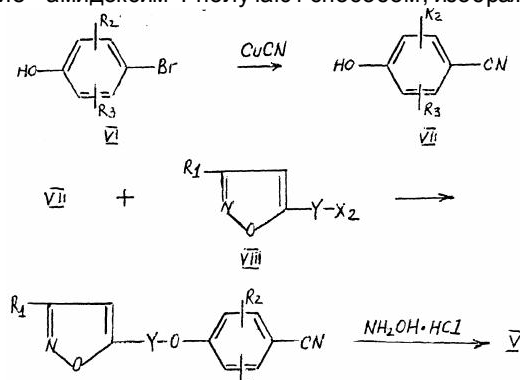
Соединения формулы I, в которых R_1 представляет алкил, алкокси, циклоалкил или алкоксиалкил, Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 является CH_2CF_3 , можно получить, осуществляя взаимодействие амидоксима Y , где R_1 имеет указанные ранее в этом пункте значения, а Y , R_2 и R_3 имеют указанные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



до получения соответствующего соединения формулы I.

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

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

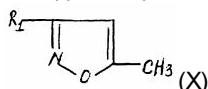


Бромфенол VI взаимодействует с цианидом меди в инертном растворителе при повышенной температуре, например, в диметилформамиде при температуре кипения с обратным холодильником до получения цианофенола VII. Последний подвергают взаимодействию с галоидизоксазолом VIII, где X_2 представляет хлор, бром или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

Некоторые промежуточные соединения формулы IX, в которых R_1 представляет алкил, циклоалкил или алкоксиалкил, а Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, можно получить при взаимодействии этинильного соединения XII описанного далее, с нитрилоксидом, $R_1C\equiv N\rightarrow O$, где R_1 имеет указанные ранее в этом пункте значения по способу аналогичному тому, который описан далее для получения соединения I из этинильного соединения III.

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

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

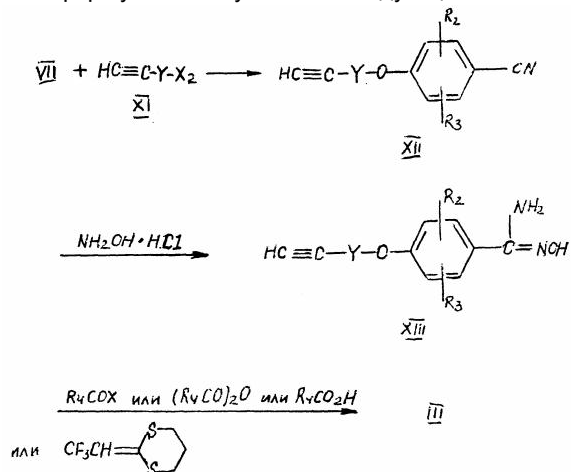


где R_1 представляет алкил, алкокси, циклоалкил или алкоксиалкил, с дигалидом, X_2-Y-X_2 , где Y является алкиленом, содержащим от 2 до 8 атомов углерода, с X_2 имеет указанные ранее значения. Производное щелочного металла получают *in situ*, обрабатывая изоксазол X основанием органо-щелочного металла,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

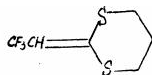
Соединения формулы I, в которых R_1 представляет алкил, циклоалкил или алкоксиалкил, Y , R_2 и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_4 представляет алкокси, тригалоидметил; циклоалкил, алкоксикарбонил, алкоксиалкил или 2,2,2-трифторэтил, можно получить способом, который включает

осуществление взаимодействия этинильного соединения формулы III указанного ранее, где R₆ имеет указанные ранее в этом пункте значения для R₄, с нитрилоксидом формулы R₁C≡N→O, который получают *in situ* из гидроксиминогалида формулы R₁C(X₃)=NOH, где X₃ является хлором или бромом, в присутствии аминового основания, например, триэтиламина, пиридина или N-метилпирролидона. Гидроксиминогалиды, которые можно также получить *in situ*, принадлежат к общеизвестному классу соединений и их легко получить обычными способами, например, при взаимодействии соответствующего альдегидоксиима (R₁C=NOH) с галоидирующим агентом, например, N-хлорсукцинимидом или бромом. Способ получения соединений формулы I за счет взаимодействия этинильного соединения формулы III, имеет место при нагревании реагентов в инертном полярном растворителе, например, диметилформамиде или N-метилпирролидоне, при температуре в интервале от около 20 до около 120°C.

Промежуточные соединения формулы III получают по следующей схеме:



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



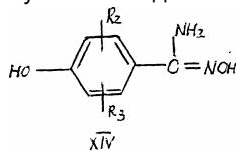
по способу, аналогичному описанному ранее для получения соединений формулы I из амидоксима Y.

Галоидалкины формулы XI принадлежат к общеизвестному классу соединений.

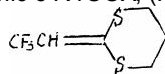
Соединения формулы I, в которых R₁ представляет алкил, алкокси, циклоалкил или алкоксиалкил, Y, R₂ и R₃ имеют указанные ранее значения, а R₄ представляет алкокси, тригалоидметил, циклоалкил, алкоксикарбонил, алкоксиарил или 2,2,2-трифторэтил, можно получить способом, который включает взаимодействие фенола формулы IV, приведенной ранее, где R₂ и R₃ имеют указанные ранее значения, а R₇ имеет указанные ранее в этом пункте значения для R₄, с галоидизоксазолом формулы VIII, где R₁ имеет указанные ранее в этом пункте значения, а Y и X₂ имеют указанные ранее значения, до получения соответствующего соединения формулы I. Этот способ используют аналогично тому, который описан ранее для получения цианосоединения IX при взаимодействии цианофенола VII и галоидизоксазола VIII.

Промежуточное соединение - галоидизоксазол VII можно получить как описано ранее.

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

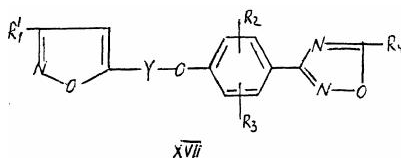


Амидоксим XIV подвергают взаимодействию с R_4COX , $(R_4CO_2)O$, R_4CO_2H или



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

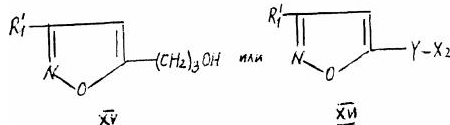
Соединения формулы I, в которых R₁ представляет гидроксильный, Y, R₂ и R₃ имеют указанные ранее значения, а R₄ является диалоидметилом, триалоидметилом, циклоалкилом, алкоксиалкилом, 2,2,2-трифторэтилом или аминогруппой, можно получить из соединения формулы XVII



где R_1' представляет трет.-бутилдиметил-силилоксиалкил $((CH_3)_3CSi(Me)_2O\text{-алкил})$, а Y , R_2 , R_3 и R_4 имеют указанные ранее в этом пункте значения, за счет отщепления трет.-бутилдиметил-силилового эфира.

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

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



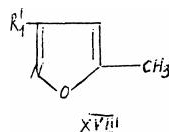
где R_1' , Y и X_2 имеют указанные ранее значения.

Фенол IV подвергают взаимодействию с галоидизоксазолом XVI, используя способ аналогичный описанному ранее для получения цианосоединения IX из цианофенола VII и галоидизоксазола VIII.

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

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

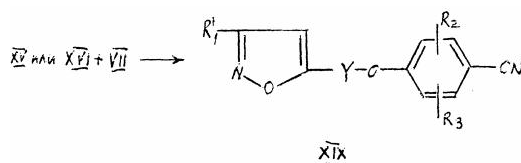
Промежуточные изоксазолы XV и XVI можно получить при взаимодействии изоксазола X, где R_1 является гидроксиалкилом, с трет.-бутилдиметилсилилхлоридом до получения соответствующего трет.-бутилдиметилсилилового эфира формулы:

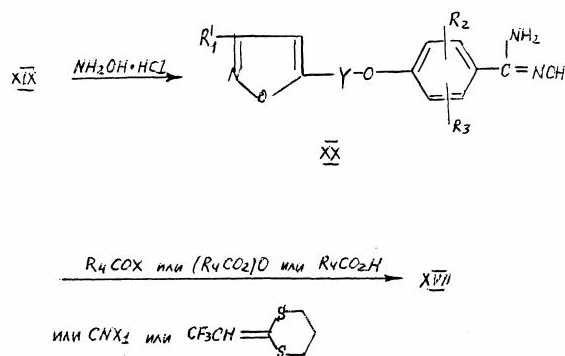


где R_1' имеет указанные ранее значения и взаимодействия производного щелочного металла соединения XVIII с этиленоксидом или $X_2-Y'-X_2$ соответственно.

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

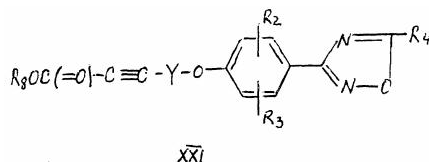
Соединение формулы XVII, где R_4 представляет дигалоидметил, тригалоидметил, циклоалкил, алкоксиалкил или 2,2,2-трифторэтил, можно получить также, как и соединение формулы, где R_4 является аминогруппой в соответствии со схемой:





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

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



где R_8 представляет алкил, а Y, R_2 , R_3 и R_4 имеют указанные ранее значения в этом пункте, с гидроксиламингидрохлоридом до получения соединения формулы I, где R_1 является гидроксиль.

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

Промежуточные соединения формулы XXI можно получить при взаимодействии производного щелочного металла соединения III, где R_6 имеет значения, указанные для R_4 соединения XXI, с алкилгалоидформиадом, $R_8\text{OCOX}$, где X имеет указанные ранее значения. Реакция идет в сухом инертном растворителе, например, тетрагидрофуране или диоксане, при начальной температуре от около -78 до около -20°C с последующим нагреванием до около 20-25°C. Производное щелочного металла можно получить in situ при взаимодействии соединения III с органо-щелочным металлом, например, бутиллитий или литий-диизопропиламинидом в безводных условиях.

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

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

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

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

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

Соединение формулы I, где R₁ является алкилом, алкокси, циклоалкилом или алкоксиалкилом, Y, R₂ и R₃ имеют указанные ранее значения, а R₄ является циано, можно получить из соответствующего соединения, где R₄ является CON=Q, где N=Q является амино, за счет обработки последнего трифторуксусным ангидридом в присутствии основания, например, пиридина или триэтиламина, в сухом инертном растворителе, например, тетрагидрофуране, хлороформе или 1,2-дихлорэтано, при температуре в интервале от около 0 до около 20°C.

Соединения формулы I, где R₁ является алкокси или гидроксиалкокси, Y, R₂ и R₃ имеют указанные ранее значения, а R₄ является алкокси, тригалоидметилом, циклоалкилом, алкоксиалкилом, 2,2,2-трифторэтилом или диалкиламином, можно получить этерификацией соответствующего соединения формулы I, где R₁ является гидрокси. Этерификация протекает при взаимодействии гидроксильного соединения с алкилгалидом или гидроксиалкилгалидом, где галид является бромидом, хлоридом или йодидом в присутствии основания, например, карбоната калия или карбоната натрия в сухом инертном растворителе, например, ацетоне, бутаноне или ацетонитриле, при температуре в интервале от около 50 до около 90°C.

Соединения формулы I, где R₁ представляет алкил, циклоалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил или гидроксиалкокси, Y, R₂ и R₃ имеют указанные ранее значения, а R₄ является гидроксиалкилом, можно получить трансэтерификацией соответствующего соединения формулы I, где R₄ является алканкарбонилоксиалкилом. Трансэтерификацию ведут, обрабатывая алканкарбонилоксиалкильное соединение неорганическим или органическим основанием, например, карбонатом калия, бикарбонатом натрия или триэтиламином в спиртовом растворителе, например, метиловом или этиловом спирте при комнатной температуре.

Соединения формулы I, где R₁ представляет алкил, циклоалкил или гидроксиалкил, Y, R₂ и R₃ имеют указанные ранее значения, а R₄ является гидроксиалкилом, можно также получить эфирным отщеплением соответствующего соединения формулы I, где R₄ является алкоксиалкилом. Эфирное отщепление можно вести, обрабатывая алкоксисоединение триметилсилилйодидом способом, аналогичным описанному для получения соединения формулы I, где R₁ является гидроксиалкилом.

Соединение формулы I, где R₁ представляет алкил, алкокси, циклоалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил или гидроксиалкокси, Y, R₂ и R₃ имеют указанные ранее значения, а R₄ является йодометилом, можно получить из соответствующего соединения формулы I, где R₄ представляет хлорметил, при взаимодействии с йодидом щелочного металла, например, йодидом натрия. Реакция идет при обработке хлорметильного соединения йодидом щелочного металла, например, йодидом натрия или калия, в инертном растворителе, например, ацетоне или бутаноне при температуре около 20°C.

Соединения формулы I, где R₁ представляет алкил, алкокси, циклоалкил или алкоксиалкил, Y, R₂ и R₃ имеют указанные ранее значения, а R₄ представляет (4-метилфенил)сульфонилоксиме-тил, получают из соответствующего соединения формулы I, где R₄ представляет гидроксиметил, при взаимодействии с (4-метилфенил)сульфонил-галоидом, где галоид является бромом, хлором или йодом, в присутствии неорганического основания, например, карбоната калия или бикарбоната натрия. Реакция идет при взаимодействии реагентов в инертном растворителе, например, метилхлориде, хлороформе или 1,2-дихлорэтано, при температуре около 20°C.

Соединения формулы I являются достаточно основными для образования стабильных солей присоединения кислот, с сильными кислотами, и такие соли также входят в объем настоящего изобретения. Природа соли присоединения кислоты не существенна при условии, что она получена из аниона кислоты, которая практически не токсична по отношению к организмам животных. Соответствующие соли присоединения кислот включают гидрохлорид, гидробромид, сульфат, кислый сульфат, малеат, цитрат, тартрат, метансульфонат, пара-толуолсульфонат, додецилсульфат и циклогексансульфонат. Соли присоединения кислот получают обычными способами, известными специалистам.

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

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

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

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

Пример 1.

а) 3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропиловый спирт

3,5-диметилизоксазол (X) (220 г, 2,27 моля) в 2,2 л тетрагидрофурана в атмосфере азота охлаждают при перемешивании до -75°C и за 1 час добавляют 908 мл 2,5М н-бутиллития (2,27 моля) в гексанах, поддерживая при этом температуру менее 65°C. Охлажденный раствор перемешивают в течение 30 минут,

после завершения добавления, а затем обрабатывают при -70°C раствором 112 г (2,54 моля) этиленоксида в 390 мл тетрагидрофурана за промежуток времени 1,5 часа, поддерживая при этом температуру около -65°C и перемешивая в течение ночи. Смесь при 8°C гасят при продолжении охлаждения в бане при 8°C , добавляя 1,2 и 2,5М соляной кислоты за промежуток времени 20 минут, причем за это время температура повышается до 23°C , и перемешивают в течение 10 минут. Органическую фазу выделяют, промывают 500 мл воды и концентрируют до получения 147 г указанного в заглавии соединения в виде коричневого масла. Объединенные водные фазы (исходную + фазу промывки) экстрагируют метил-трет.-бутиловым эфиром (3x200 мл) и объединенные органические экстракты концентрируют до получения дополнительно 125 г указанного в заглавии соединения в виде коричневого масла.

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

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

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

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

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

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

e) 5-(3-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилоксазол (1, $\text{R}_1=\text{CH}_3$, $\text{Y}=(\text{CH}_2)_3$, R_2 и $\text{R}_3=2,6-(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}_4=\text{CF}_3$)

К раствору продукта из части (d) (4,38 г, 14,4 моля) в 8,0 мл сухого пиридина добавляют 4,07 мл (28,8 моля) трифторуксусного ангидрида со скоростью, которая поддерживает умеренный рефлекс. После добавления смеси дают остыть до комнатной температуры и разбавляют водой. Полученный твердый продукт промывают водой, сушат в вакууме и очищают хроматографически (силикагель 60, 15-40% этилацетата в гексанах) до получения 4,76 г чистого указанного в заглавии соединения в виде белого твердого продукта. Т. пл. $61-62^{\circ}\text{C}$.

Пример 2.

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

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

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

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

Пример	Соединение
2b	3,5-дифтор-4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-бензонитрил, (IX) т. пл. $23-24,5^{\circ}\text{C}$ (эфир (гексаны) - полученный из 3,5-дифтор-4-

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

Нижеследующие соединения получают способом, аналогичным способу примера 1d:

Пример	Соединение
2с	3,5-дифтор-4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-N-гидроксибензолкарбоксимидамид (V), т. пл. 122-124°C, получен из продукта примера 2b (IX), выход 86%. Сырой продукт очищают, суспендируя в 10% этаноле в хлороформе, фильтруя, концентрируя в вакууме и тщательно растирая полученный твердый белый продукт в холодном хлороформе
3b	3,5-дихлор-4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-N-гидроксибензолкарбоксимидамид (V) получают из продукта примера 3a (IX) (0,5 г), 0,78 г продукта получают после концентрирования фильтратов в виде маслянистого твердого вещества, и используют на следующей стадии.

Нижеследующие соединения получают способом, аналогичным примеру 1e:

Пример	Соединение
2d	5-(3-(2,6-дифтор-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-F_2$, $R_4=CF_3$), т. пл. 36-37°C (гексаны) (белый твердый продукт) из продукта примера 2с (V) и трифторуксусного ангидрида, выход 44,5%
3с	5-(3-(2,6-дихлор-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(Cl)_2$, $R_4=CF_3$), т. пл. 65-67°C (гексаны) (белый твердый продукт) из продукта примера 3b (V) и трифторуксусного ангидрида, выход 80,5%
4	5-(3-(4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметилфенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, R_4 - циклопропил), т. пл. 85-88°C (метанол), (белый твердый продукт) из продукта примера 1d (V) и циклопропанкарбонилхлорида, выход 71,0%
5	5-(3-(2,6-диметил-4-(5-метоксиметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3=2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CH_2OCH_3$), т. пл. 63-64°C (эфир/гексан) (белый твердый продукт) из продукта примера 1d (V) и метоксиацетилхлорида, выход 76,1%
6	5-(3-(2,6-диметил-4-(5-фторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$,

	$Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CH_2F$, т. пл. 80-80,5°C (метанол) (белый твердый продукт) из продукта примера 1d (V) и фторацетилхлорида, выход 67,8%
7	5-(3-(2,6-диметил-4-(5-этоксикарбонил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CO_2CH_2CH_3$), т.пл. 105-106°C (этилацетат/гексан) (белый твердый продукт) из продукта примера 1d (V) и этилхлорида, выход 67,8%

Пример 8.

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

К охлажденной (0°C) суспензии продукта примера 1d (V) (3,03 г, 10,0 ммоль), сухого ацетона (30 мл) и тонко измельченного карбоната калия (1,52 г, 11 ммоль) прикапывают раствор этилхлорформата (1,05 мл, 11,0 ммоль) в ацетоне (5,5 мл). После перемешивания при 0°C в течение часа реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют метилхлоридом (3x25 мл). Объединенные органические экстракты промывают раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют через короткую колонку Флорисил и концентрируют в вакууме до получения неочищенного интермедиата - О-ацильного производного в виде грязно-белого твердого продукта, который затем нагревают при 120-130°C в течение 45 минут до получения указанного в заглавии соединения (2,38 г, 75,4%), т. пл. 194-195°C (метанол), (белые иголки).

Нижеследующие соединения получают способом примера 8:

Пример	Соединение
9	5-(3-(2,6-диметил-4-(5-метилкарбонил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CH_2OC(=O)CH_3$), т. пл. 71-73°C (эфир/гексаны) (белое твердое вещество) из продукта примера 1d (V) и ацетоксиацетилхлорида, выход 71,3%. Неочищенный продукт очищают хроматографически (силикагель 60, 35% этилацетат в гексанах)
10	5-(3-(4-(5-хлорметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметилфенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CH_2Cl$), т.пл. 75-76°C (метанол), (белый твердый продукт) из продукта примера 1d (V) и хлорацетилхлорида. Неочищенный продукт очищают хроматографически (силикагель 60, 20% этилацетат в гексанах), выход 76,2%
11	5-(3-(2,6-диметил-4-(5-(1-метилкарбонил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метилизоксазол (1; $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CH(CH_3)OC(=O)CH_3$), т. пл. 77-77,5°C (белый твердый продукт) из продукта примера 1d (V) и 2-ацетоксипропионилхлорида, выход 64,6%

Пример 12.

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

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

получения 10,1 г органического масла. После хроматографической обработки (силикагель 60, метиленхлорид) получают 6,94 г желтого масла, которое кристаллизуется из метанола до получения 5,03 г чистого соединения указанного в заглавии в виде белых иголок. Т. пл. 77-77,5°C.

Пример 13.

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

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

Пример 14.

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

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

Пример 15.

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

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

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

Пример 16.

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

Продукт примера 12 (I) (627 мг, 1,46 ммоль) добавляют к свежеприготовленному раствору метоксида натрия в метаноле (1,5 эквивалента натрия в 5 мл метанола в сухом диметилформамиде (3-5 мл)) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15-30 минут. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом (3 х). Объединенные органические экстракты промывают водой, рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток (0,64 г) очищают хроматографически (силикагель 60, вначале 2% метанолом в метиленхлориде, а затем 5% этилацетатом в метиленхлориде) до получения чистого указанного в заглавии соединения (308 мг) в виде бесцветного масла, которое кристаллизуют из метанола. Т. пл. 64,5-65,5°C (белое твердое вещество).

Пример 17.

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

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

Пример 18.

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

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

Пример 19.

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

По способу примера 18, но используя 40% водный диметиламин вместо 40% водного метиламина и, снижая время реакции до 15-30 минут, получают из продукта примера 12 (I) (0,97 г, 2,2 ммоль) неочищенный остаток (0,75 г), который очищают хроматографически (силикагель 60, 50% этилацетат)

(гексаны) до получения 0,70 г (84%) чистого указанного в заглавии соединения в виде бледно-желтого твердого продукта, т. пл. 123-124°C (этанол).

Пример 20.

а) 3,5-диметил-4-(3-этинилпропокси)-бензо-нитрил (XII)

По способу примера 1с и используя 14,7 г (100 ммоль) 3,5-диметил-4-гидроксibenзонитрил (VII), и заменяя продукт примера 1b (VIII) на 5-хлор-1-пентин (XI) (12,7 мл, 120 ммоль) получают красно-коричневое масло, которое очищают хроматографически (силикагель 60, 15% этилацетат в гексанах) до получения чистого указанного в заглавии соединения (21,2 г, 99,4%) в виде бледно-желтого масла.

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

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

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

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

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

К раствору N-хлорсукцинимиды (NCS, 1,8-2,5 эквивалентов) в сухом N,N-диметилформамиде или N-метилпирролидоне (1,6-3,0 мл на ммоль NCS) и 1-2 каплей пиридина, прикапывают раствор оксима (1,8-2,5 эквивалента) в том же растворителе (0,40-0,80 мл на ммоль оксима). Внутреннюю температуру поддерживают при 25-30°C с помощью водной бани (25°C). Спустя час при комнатной температуре добавляют раствор соответствующего этинильного соединения (формула III или XII) (1 эквивалент) в том же самом растворителе (0,80 мл на ммоль этинильного соединения). Реакционную смесь нагревают до 85-90°C, и прикапывают раствор триэтиламина (TEA, 1,8-2,5 эквивалента) в том же растворителе (0,80-1,6 мл на ммоль TEA) за 45-90 минут. Спустя еще час при 85-90°C полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом (3 х). Объединенные органические фазы промывают 10% KHSO₄, водой, рассолом, сушат над сульфатом (магния или натрия) и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают хроматографически (силикагель 60, 15-40% этилацетата в гексанах).

Нижеследующие соединения получают по способу 1:

Пример	Соединение
21	5-(3-(2,6-диметил-4-(трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-(метоксиметил)изоксазол (1; R ₁ =CH ₂ OCH ₃ , Y=(CH ₂) ₃ , R ₂ и R ₃ = 2,6-(CH ₃) ₂ , R ₄ =CF ₃), бесцветное масло (выход 70,1%) – из продукта примера 20с (III) (2,00 г, 6,17 ммоль) и метоксиацетальдегидоксима (1,10 г, 12,3 ммоль)
22	5-(3-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-(этоксиметил)изоксазол (1; R ₁ =CH ₂ OCH ₂ CH ₃ , Y=(CH ₂) ₃ , R ₂ и R ₃ = 2,6-(CH ₃) ₂ , R ₄ =CF ₃), т. пл. 24-25°C (метанол) (белый порошок) (выход 70,1%) – из продукта примера 20с (III) (2,00 г, 6,17 ммоль) и 2-этоксиацетальдегидоксима (1,27 г, 12,3 ммоль)
23	3-циклопропил-5-(3-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)изоксазол (1; R ₁ =циклопропил, Y=(CH ₂) ₃ , R ₂ и R ₃ = 2,6-(CH ₂) ₃ , R ₄ =C(F ₃) ₂ , т.пл. 63,5-65°C (этанол) (белые иголки) (выход 82%) – из продукта примера 20с (III) (0,92 г, 2,8 ммоль) и циклопропилкарбоксальдегидоксима (0,48 г, 5,6 ммоль)

2-этоксиацетальдегидоксим (использованной ранее в примере 22)

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

Пример 24.

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

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

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

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

Нижеследующие соединения получают по способу 2.

Пример 25.

5-(3-(5-(циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметил-фенокси)пропил)-3-этилизоксазол (1; $R_1=CH_2CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=$ циклопропил), бесцветное масло - из продукта 24 (III) и пропиональдегидоксида; выход 67%.

Пример 26.

5-(3-(5-(циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметил-фенокси)пропил)-3-(метоксиметил)-изоксазол (1; $R_1=CH_2OCH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=$ циклопропил), т. пл. 44-45°C (метанол) (белый твердый продукт) - из продукта примера 24 (III) и метоксиацетальдегидоксида; выход 26,1% (из комбинации двух опытов).

Пример 27.

5-(3-(5-(циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-диметил-фенокси)пропил)-3-циклопропилиз-оксазол (1; $R_1=R_4=$ циклопропил, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$), т. пл. 59-60°C (метанол) (белый твердый продукт) - из продукта примера 24 (III) и циклопропилкарбоксальдегидоксида; выход 60,4%.

Пример 28.

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

По способу примера 1 (приведенному ранее), но опуская пиридин и используя пропиональдегидоксим (8,6 г, 118 ммоль) и продукт примера 20а (XII) (10,1 г, 47,0 ммоль) получают 4,90 г (36,7%) чистого соединения указанного в заглавии, т. пл. 53,5-54,5°C (этанол).

б) 3,5-диметил-4-(3-(3-этилизоксазол-5-ил)про-пионилокси)-N-гидроксибензолкарбоксимид (V)

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

с) 5-(3-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-этилизокса-зол (1; $R_1=CH_2CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CF_3$)

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

Пример 29.

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

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

б) 5-(3-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-(метоксиэтил)изоксазол (1; $R_1=CH_2CH_2OCH_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $Y=(CH_2)_3$, $R_4=CF_3$)

Натрий (442 мг, 19,2 мг-атома) растворяют в сухом метаноле (20 мл), содержащемся в дополнительной воронке. Этот раствор прикапывают к раствору гидроксиламиногидрохлорида (1,34 г, 19,2 ммоль) в сухом метаноле (10 мл). Образуется тонкий белый осадок. Спустя 1 час добавляют раствор продукта из части (а) (1,21 г, 3,85 ммоль) в сухом метаноле (5 мл), и полученную смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2,5 часов. Горячую реакционную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают метанолом, и объединенные фильтраты концентрируют в вакууме. Получают белое маслянистое твердое вещество, которое растворяют в пиридине (4 мл) и добавляют трифторуксусный ангидрид (1,63 мл, 11,6 ммоль) с такой скоростью, чтобы поддержать осторожное кипение с обратным холодильником. Полученную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником еще 30 минут, охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом (3 х). Объединенные органические фазы промывают 10% $KHSO_4$, водой, рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме до получения 2,27 г желтого масла. В результате хроматографической обработки (силикагель 60, 30% этилацетат в гексанах) получают 1,28 г (78%) чистого указанного в заглавии

соединения в виде бесцветного масла. В результате кристаллизации из метанола получают белое твердое вещество, т. пл. 36,5-37°C.

3-метоксипропиональдегидоксим использован ранее в примере 29а.

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

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

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

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

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

Пример 30с.

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

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

Пример 31с.

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

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

Пример 32с.

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

По способу примера 1с, но заменяя 3,5-диметил-4-гидроксибензонитрил на продукт примера 32b (IV) (0,42 г, 1,8 ммоль) и используя 0,63 г (4,0 ммоль) продукта примера 1b (VIII) и 0,67 г (4,0 ммоль) йодида

калия получают после тщательного растирания в холодном метаноле 0,48 г (76%) чистого указанного в заглавии соединения в виде белого порошка. Т. пл. 68-69°C (метиленхлорид-гексаны).

Пример 33.

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

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

Пример 34.

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

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

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

К холодному (-78°C) раствору продукта из части (а) (13,0 г, 57,0 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина (1,2 мл, 7,9 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (THF) (150 мл) добавляют за 5 минут н-бутиллитий (31,3 мл, 2,0М в гексане). Яркий оранжево-желтый анионный раствор перемешивают в течение 25 минут. Этиленоксид (50,0 мл 7,6М раствор в сухом THF) добавляют за 10 минут. Спустя 1,5 часа насыщенный NH_4Cl (30 мл) добавляют. Полученную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры и разбавляют водой. Водный слой экстрагируют этилацетатом (3 х). Объединенные органические фазы промывают раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют через силикагель 60 и концентрируют в вакууме. После хроматографической обработки (силикагель 60, 20% этилацетат в гексанах) получают 3,44 г выделенного продукта из части (а) и 8,18 г (52; 7%) чистого указанного в заглавии соединения в виде бесцветного масла.

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

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

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

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

Пример 35.

а) 3,5-диметил-4-(3-(3-(трет.-бутилдиметилсилилоксиметил)-изоксазол-5-ил)пропилокси)бензо-нитрил (XIX)

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

б) 3,5-диметил-4-(3-(3-(трет.-бутилдиметилси-пилоксиметил)-изоксазол-5-ил)пропилокси)-N-гидроксибензолкарбоксимидамид (XX)

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

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

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

Пример 36.

а) 5-циклопропил-3-(4-(5-этоксикарбонил-4-пентинилокси)-3,5-диметилфенил)-1,2,4-оксадиа-зол (XXI)

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

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

Смесь продукта из части (а) (XXI) (810 мг, 2,20 ммоль), 15 мл этанола, гидроксиламингидрохлорида (400 мг, 5,76 ммоль) и 10% NaOH (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов (после 8 часов получают раствор). Добавляют 6 мл воды, полученную смесь подкисляют концентрированной HCl до pH 2 (pH бумага), и экстрагируют эфиром (4 х). Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме до получения белого твердого продукта. После хроматографической обработки (силикагель 60, 50% этилацетат в гексанах) получают 0,55 г (70%) чистого, указанного в заглавии, соединения в виде белого твердого вещества. Т. пл. 155-156°C (этилацетат и гексаны).

Пример 37.

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

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

Пример 38.

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

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

Пример 39.

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

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

получения 1,38 г (90, 8%) чистого, указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества, т. пл. 93-94°C (этилацетат в гексанах).

Пример 40.

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

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

Пример 41.

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

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

Пример 42.

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

К охлажденной (0°C) смеси продукта примера 40 (1) (343 мг, 1,00 ммоль) и тонко измельченного карбоната калия (0,28 г, 2,0 ммоль) в сухом метиленхлориде (5 мл) прикапывают отфильтрованный раствор (4-метилфенил)сульфонилхлорида (0,23 г, 1,2 ммоль) в метиленхлориде (2 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 72 часов, после чего добавляют дополнительно 0,40 ммоль карбоната калия и (4-метилфенил)сульфонилхлорида. Спустя 24 часа полученную смесь разделяют между водой (10 мл) и этилацетатом (10 мл). Органическую фазу промывают 1N NaOH (1 x 5 мл), рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. После хроматографической обработки (силикагель 60, 40% этилацетат в гексанах) получают 478 мг (96,1%) чистого, указанного в заглавии, соединения в виде белого твердого вещества. Т. пл. 97-98°C (эфир).

Пример 43.

5-(3-(2,6-диметил-4-(5-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пропил)-3-метил-изоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_3$, R_2 и $R_3 = 2,6-(CH_3)_2$, $R_4=CH_2CF_3$)

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

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

Пример 44.

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

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

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

4-гидрокси-3-нитробензонитрила

4-гидрокси-3,5-диметоксibenзонитрила,

4-гидрокси-3-трифторметилбензонитрила,

получают соответственно, следующие соединения формулы IX:

4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-3-нит-робензонитрил,
3,5-диметокси-4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)бензонитрил,
4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-3-(три-фторметил)-бензонитрил.

По способу примера 1d, но заменяя продукт примера 1с (IX) на эквивалентные количества вышеуказанных соединений формулы IX можно получить следующие соединения формулы V:

4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-3-нит-ро-N-гидроксибензолкарбоксимидамид,
3,5-диметокси-4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-N-гидроксибензолкарбоксимидамид,
4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропилокси)-3-три-фторметил-N-гидроксибензолкарбоксимидамид.

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

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

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

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

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

3,5-диметил-4-(9-этилнилокси)бензонитрил (XII),
3,5-диметил-4-(9-этилнилокси)-N-гидрокси-бензолкарбоксимидамид (XIII),
3-(3,5-диметил-4-(9-этилнилокси)пентил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол (III).

По способу примера 1, используя эквивалентные количества ацетальдегидоксиа и 3-(3,5-диметил-4-(9-этилнилокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол (III), можно получить 5-(9-(2,6-диметил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)монил)-3-метилизоксазол (1, $R_1=CH_3$, $Y=(CH_2)_9$, R_2 и $R_3 = 2,6-(OCH_3)_2$, $R_4=CF_3$).

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

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

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

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

Биологическая оценка представительных соединений формулы 1 показала, что они обладают противовирусной активностью. Они пригодны для ингибирования репликации вируса *in vitro* и особенно активны против пикорнавируса, особенно, риновирусов. Тестирование *in vitro* представительных соединений настоящего изобретения против пикорнавирусов показало, что репликация вирусов ингибируется при минимально ингибирующей концентрации (MIC) в интервале от 0,002 до 9,608 мкг/мл. Тестирование проводили следующим образом.

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

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

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

HRV серотип (MIC)	HRV серотип (MIC)	HRV серотип (MIC)
2 (0,027)	21 (0,015)	50 (0,154)
14 (0,022)	22 (0,011)	67 (0,070)

1A (0,119)	15 (0,147)	89 (0,015)
1B (0,054)	25 (0,036)	86 (0,029)
6 не тестировали	30 (0,047)	41 (0,338)

Конкретные примеры фармацевтических композиций.

(A) Таблетка

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

(B) Капсула

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

(C) Для парентерального введения

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

